

Renforcer la filière de l'immunothérapie en France

Rapport final

Etat des lieux de la filière de l'immunothérapie et opportunités pour la France

Paris, décembre 2011



Sommaire

À potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025



Nous avons identifié comme prioritaires 15 approches technologiques sur lesquelles la France est présente sans leadership

Approches technologiques **Anticorps thérapeutiques**	Potentiel 2025	Leadership de la France
mAbs entiers humains et humanisés	★★★	Non
mAbs entiers + Cytotoxique	★★★	Non
mAbs entiers + Radioélément	★★	Non
Fragments + PEG	★★	Non

Approches technologiques **Immunothérapies Cellulaires**	Potentiel 2025	Leadership de la France
Lymphocytes T Régulateurs	★★	Non
Cellules souches	★	Non

Passive | *Active*

Spécifique

4 approches sur 28 identifiées

5 approches sur 16 identifiées

2 approches sur 6 identifiées

2 sur 5

Non Spécifique

2 approches sur 10 identifiées

Approches technologiques **Vaccins**	Potentiel 2025	Leadership de la France
Fragments Immunogéniques (4)	★ à ★★★	Non
Vecteurs	★★★	Non

Approches technologiques **Immuno modulateurs**	Potentiel 2025	Leadership de la France
Protéines d'origine humaine	★★★	Non
ITA*: Protéines	★★★	Non

Approches d'identification **Biomarqueurs**	Potentiel 2025	Leadership de la France
Protéomique	★★★	Non
Immnuo-phénotypage	★★★	Non

*** Immunothérapie Allergéniques**



Sept grandes recommandations pour transformer les 15 approches technologiques prioritaires d'immunothérapie en atouts pour la France

Chaine de valeur de l'innovation

- **Recherche Académique**
- **Transfert technologique**
- **Biotech Financement Pharma**
- **Préclinique**
- **Industrialisation**
- **Lots Cliniques**
- **Etudes Cliniques**
- **Production à visée commerciale**

1) Communication spécifique entre les académiques et les industriels pour optimiser la valorisation des projets (AVIESAN* / ARIIS**)

2) Créer des équipes de transfert technologique (SATT) avec de l'expertise dans le domaine de l'immunothérapie

3) Faire connaître et valoriser les atouts de la France pour les investisseurs

- Etude « Immunothérapie 2025 »
- Création de programmes ANR ciblés Immunothérapie
- Encourager les rapprochements industriels
- Stimuler l'accession aux programmes européens

4) Développer des plateformes techniques collaboratives :

- Sur de nouveaux modèles animaux (+ modèles *ex vivo*)
- Pour les Approches structurales [OptimAbs, Lyon Biopôle/Alsace Biovalley, Synchrotron (ESRF/EMBL, Soleil), Novalix…]
- Sur l'immunomonitoring

5) Implanter / fixer la bio-production *early stage* en France

- Se focaliser sur : bio-production innovante, biologie de synthèse, thérapie cellulaire
- Développer des filières industrielles collaboratives amont au sein d'entités (type pôle de compétitivité et support FIU)

6) Créer une plateforme clinique de vaccinologie (centre de cohorte pour la vaccination)

- Exemple du **Julius Center aux Pays-Bas (créer l'équivalent en France)**

7) Développer les CMO en France

- Soutenir financièrement les sociétés de biotechs industrielles en capital (FSI, Innobio,..)
- Favoriser les aides ou contrats privés (OSEO, pacte PME..)
- Faire connaitre les acteurs de bioproduction (lots cliniques et commerciaux) en France aux biotechs produits, Industriels de Santé, Investisseurs : Projet Carteofis (FEFIS)

*** Alliance pour les sciences de la vie et de la santé**
**** Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé**

Sommaire

**** À potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025***



Contexte de l'étude « Immunothérapie 2025 »

Afin de favoriser l'émergence d'innovations en matière de santé, le Leem a lancé la démarche « Santé 2025 », fédérant l'ensemble des acteurs de l'innovation de la santé, de la recherche publique, de la recherche privée et des organisateurs de soins

- **L'ambition de cette démarche est de développer l'innovation pour renforcer l'attractivité de la France, ainsi que d'améliorer la santé des concitoyens**
  - Approfondir les progrès scientifiques prometteurs
  - Encourager le développement de l'innovation dans toute la chaîne de soins et santé (via la télémédecine ou d'autres modèles d'organisation, …)
  - Favoriser le passage à l'industrie et au marché
  - Et *in fine* favoriser l'ancrage industriel, créateur d'emplois

- **La démarche « Santé 2025 » doit permettre d'apporter un éclairage sur plusieurs points**
  - Quelles sont les technologies qui présentent un potentiel de développement ? Quelles sont les grandes révolutions en gestation ? Dans quels domaines ?
  - Comment se positionne la France sur ces technologies d'avenir ?
  - De quels atouts dispose-t-elle ?
  - Comment transformer ces atouts en avantages compétitifs ?

C'est dans cet esprit que le Leem Biotech a lancé l'étude « immunothérapie 2025 »



Objectifs de l'étude « Immunothérapie 2025 »

- **Faire un état des lieux de la filière de l'immunothérapie en France versus les autres pays majeurs, sur un périmètre allant de la recherche amont à la production, en menant les actions suivantes :**

  1. Identifier les domaines de l'immunothérapie à potentiel* à l'échelle mondiale
  2. Identifier pour chacun de ces domaines les approches technologiques à potentiel* à l'échelle mondiale
  3. Documenter le positionnement de la France sur chacune de ces approches technologiques
  4. Identifier les atouts et limites de la France sur la chaine de valeur de développement des immunothérapies

- **Proposer des recommandations pour renforcer la compétitivité de la France en :**

  1. Identifiant les leviers et freins actuels à l'amélioration du positionnement de la France, pour mener au renforcement de ses atouts
  2. Analysant les approches à considérer pour un soutien ciblé préférentiel, ceci afin de renforcer le positionnement de la France à l'horizon 2025
  3. Sélectionnant les approches de soutien à préconiser pour renforcer le positionnement de la France à l'horizon 2025
  4. Elaborant des mesures concrètes afin de renforcer le positionnement de la France à l'horizon 2025

À potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025



Méthodologie de l'étude « Immunothérapie 2025 »

PHASE 1
Validation de la segmentation des domaines de l'immunothérapie

- 21 Interviews KOL
  - 10 KOL en France venant :
    - de la Biotech (5)
    - de la pharma (2)
    - de l'académique (3)
  - 11 KOL de l'international venant:
    - de la Biotech (3)
    - de la pharma (1)
    - de l'académique (4)
    - du venture capital (1)
    - Autres (2)

Résultats :

- Identification des domaines à potentiel à l'horizon 2025 en immunothérapie
- Elaboration d'une classification des approches technologiques pour chaque domaine

PHASE 2
Evaluation du potentiel des approches technologiques en Immunothérapie

- 30 Interviews KOL France Représentation de chacun des 5 domaines de l'immunothérapie:
  - Vaccins (10)
  - Anticorps (10)
  - Immunomodulateurs (5)
  - Thérapies Cellulaires (3)
  - Biomarqueurs (2)

  et venant soit de la recherche académique (8), soit de sociétés de biotechnologies (15), soit de laboratoires pharmaceutiques (7)
- 3 représentants de 2 ministères en France

Résultats :

- Validation des classifications des approches technologiques pour chaque domaine
- Identification des approches technologiques à potentiel pour 2025 dans chaque domaine

PHASE 3
Identification des approches technologiques à considérer

- Identification de la présence de la France sur chaque plateforme
- Bilan des opportunités pour la France à l'horizon 2025 en fonction du potentiel des approches technologiques et de la présence de la France
- Identification des opportunités d'innovation en immunothérapie pour la France (dans les différentes étapes de la chaine de valeur de l'innovation)

Résultats :

- Longue liste des approches à considérer pour soutien préférentiel afin de renforcer le positionnement de la France à l'horizon 2025

PHASE 4
Recommandations pour améliorer le positionnement de la France à l'horizon 2025 en immunothérapie

- Analyse quantitative de la position de la France en immunothérapie en 2011 (sociétés/produit-MedTrack)
- Validation de la liste des approches à considérer pour soutien avec l'aide du Benchmark

Résultats :

- Sélection des approches à préconiser afin de renforcer le positionnement de la France à l'horizon 2025
- Formulation des recommandations pour améliorer la position de la France


Comité scientifique




Les immunothérapies peuvent se décliner selon 2 axes :
Actives/Passives et Spécifiques/ Non spécifiques

Les immunothérapies sont des traitements qui utilisent le système immunitaire pour prévenir ou traiter des pathologies de façon active ou passive, directement (vaccins, anticorps dirigés vers la cible de la maladie) ou indirectement (anticorps, cellules, protéines dirigées vers une cible intermédiaire qui aura un rôle effecteur)

	Passives : utilisent des réactifs immunologiques apportés de l'extérieur	**Actives :** mobilisent ou renforcent les ressources du système immunitaire du malade
Spécifiques : stimulent l'activité d'un ou plusieurs types de cellules immunitaires en particulier	Ex: Anticorps monoclonaux	Ex: Vaccins prophylactiques
Non-spécifiques : stimulent l'activité d'une cible intermédiaire qui aura un rôle effecteur du système immunitaire	Ex: Interferons	Ex: Désensibilisation (allergénes)



Définitions des termes employés pour l'étude « Immunothérapie 2025 »

- **Domaines (de l'immunothérapie) :**
  - Les différentes grandes stratégies d'immunothérapie (ex: anticorps, vaccins)

- **Approche thérapeutique associée à un domaine :**
  - Constituant biologique et/ou de synthèse, modifié ou non par ingénierie, pouvant être à l'origine d'une immunothérapie

- **Approches transversales :**
  - Ensemble des éléments nécessaires ou complémentaires à la réalisation, au développement, et/ou à l'utilisation des différentes *approches technologiques* (ex: identification de cibles, adjuvant, production)

- **Potentiel :**
  - Potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025

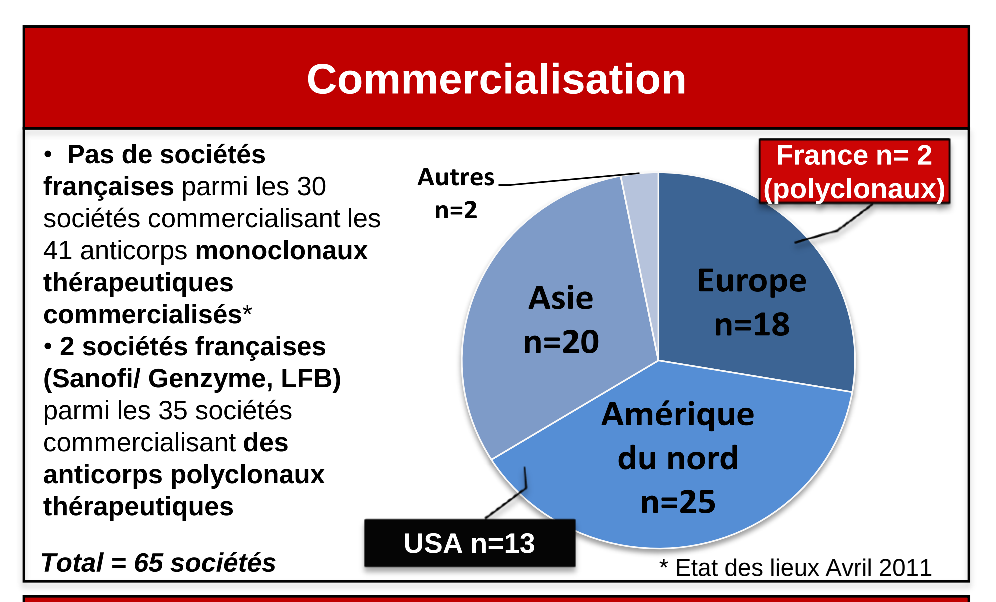


Dans le domaine anticorps thérapeutiques, la France ne représente que 2% des sociétés de biotechs et des essais cliniques dans le monde

Commercialisation

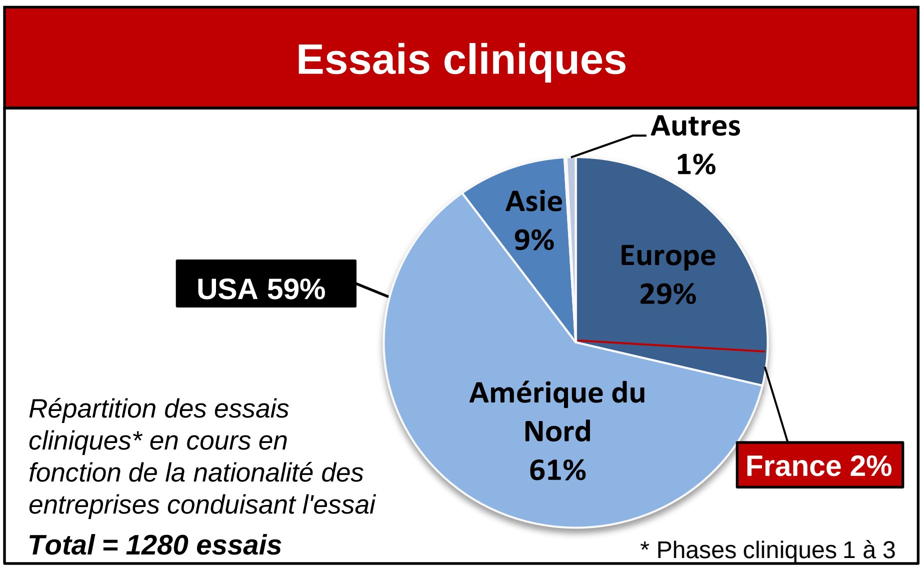
- **Pas de sociétés françaises** parmi les 30 sociétés commercialisant les 41 anticorps **monoclonaux thérapeutiques commercialisés***
- **2 sociétés françaises (Sanofi/ Genzyme, LFB)** parmi les 35 sociétés commercialisant **des anticorps polyclonaux thérapeutiques**

Total = 65 sociétés



* Etat des lieux Avril 2011

Essais cliniques



Répartition des essais cliniques en cours en fonction de la nationalité des entreprises conduisant l'essai*

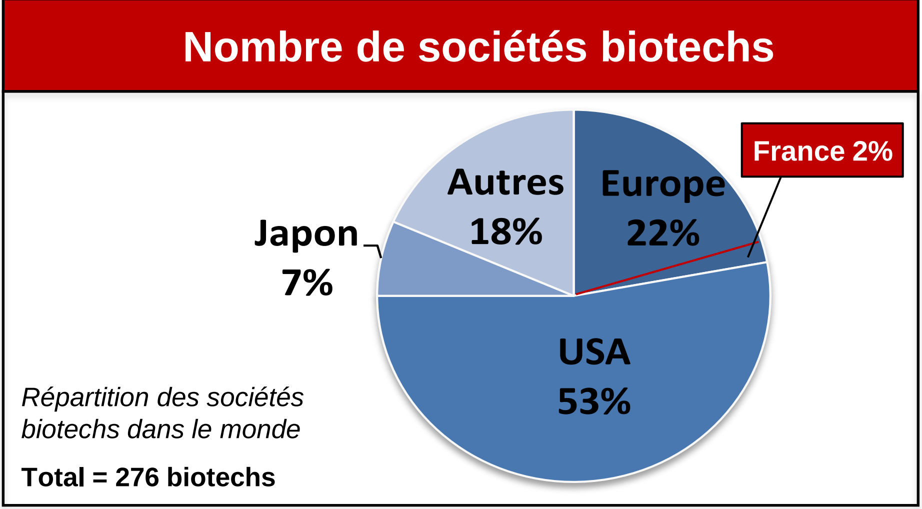
Total = 1280 essais

* Phases cliniques 1 à 3

Nombre de sociétés pharmaceutiques

3 sociétés pharmaceutiques françaises sont présentes dans le domaine des anticorps (LFB, Sanofi, Pierre Fabre)

Nombre de sociétés biotechs



Répartition des sociétés biotechs dans le monde

Total = 276 biotechs

Source : MedTrack, Mars 2011



Dans le domaine vaccins, la France a un leader mondial mais ne représente que 7% des essais cliniques mondiaux

Commercialisation

GlaxoSmithKline
Sanofi-Pasteur
Merck&Co
Novartis
Pfizer
Autres

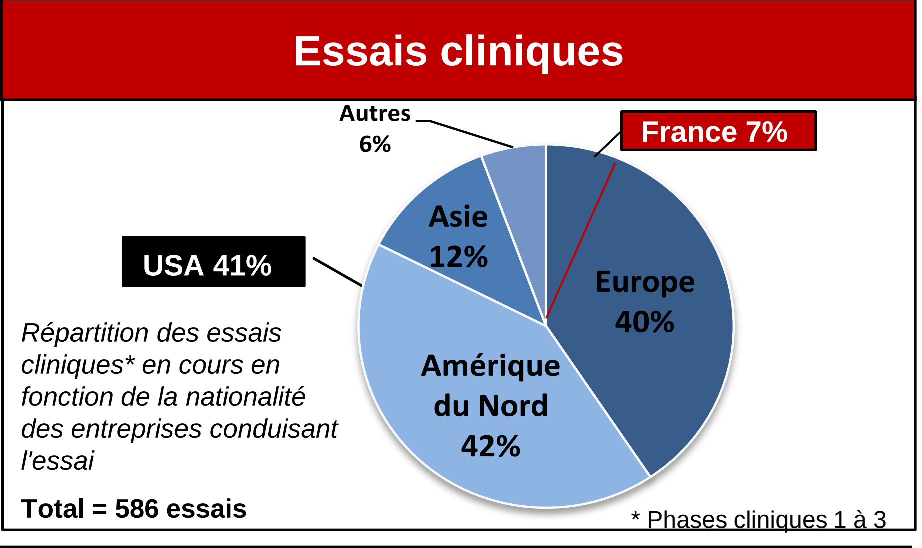
80% du marché (CA)

CA

5 sociétés font 80 % du chiffre d'affaires dans le domaine des vaccins Sanofi-Pasteur se place en 2nde position en terme de chiffre d'affaires

Source: 2010 Datamonitor

Essais cliniques



Répartition des essais cliniques en cours en fonction de la nationalité des entreprises conduisant l'essai*

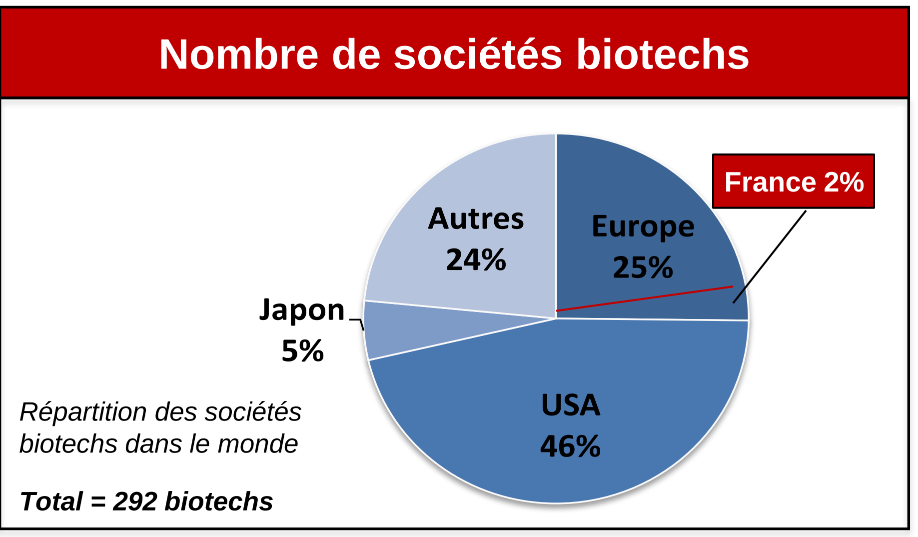
Total = 586 essais

* Phases cliniques 1 à 3

Nombre de sociétés pharmaceutiques

2 sociétés pharmaceutiques françaises sont présentes dans le domaine des vaccins (Sanofi, Pierre Fabre)

Nombre de sociétés biotechs



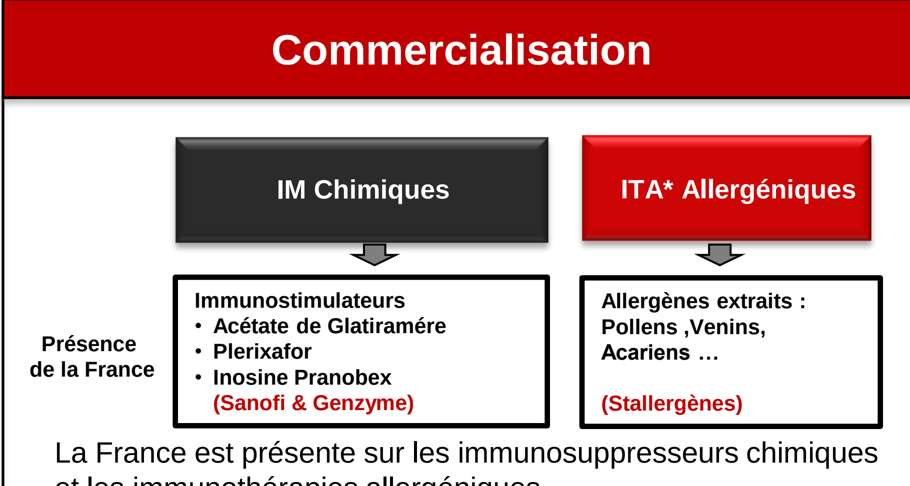
Répartition des sociétés biotechs dans le monde

Total = 292 biotechs

Source : MedTrack, Mars 2011

Dans le domaine immunomodulateurs, la France est bien positionnée dans les immunothérapies allergéniques

Commercialisation





La France est présente sur les immunosuppresseurs chimiques et les immunothérapies allergéniques

* ITA: Immunothérapie allergéniques

Essais cliniques

Autres 2%
France = 5%
Asie 14%
USA 49%
Europe 33%
Amérique du Nord 51%

Répartition des essais cliniques en cours en fonction de la nationalité des entreprises conduisant l'essai*

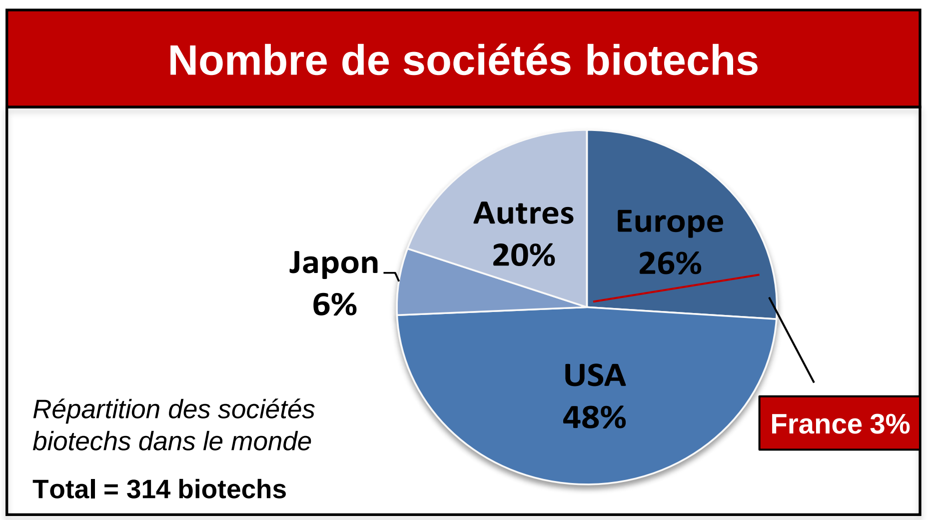
Total = 459 essais

* Phases cliniques 1 à 3

Nombre de sociétés pharmaceutiques

2 sociétés pharmaceutiques françaises sont présentes dans le domaines des IM (dont une dans le domaine des immunothérapies allergéniques) (Sanofi/ Genzyme, Stallergènes)

Nombre de sociétés biotechs



Répartition des sociétés biotechs dans le monde

Total = 314 biotechs

Source : MedTrack, Mars 2011

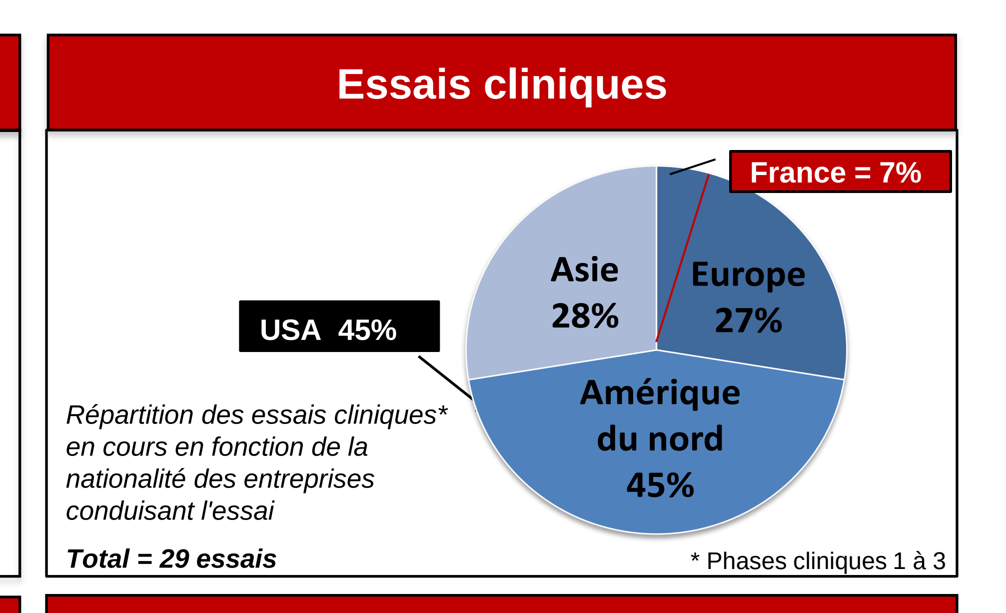


Dans le domaine immunothérapies cellulaires, la France représente 7% des essais cliniques dans le monde

Commercialisation

Pas de thérapie cellulaire commercialisée à ce jour en immunothérapie

Essais cliniques



Répartition des essais cliniques en cours en fonction de la nationalité des entreprises conduisant l'essai*

Total = 29 essais

* Phases cliniques 1 à 3

Nombre de sociétés pharmaceutiques

1 société pharmaceutique française est présente dans le domaine de l'immunothérapie cellulaire (Sanofi/Genzyme)

Nombre de sociétés biotechs

4 sociétés biotechs sont présentes dans le domaine des immunothérapies cellulaires
(parmi les 200 *biotechs santé françaises)*

Source : MedTrack, Mars 2011

Sommaire

**** À potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025***





Au total, 21 KOL, représentant la recherche académiques, les biotechs et les pharmas ont été interrogés pour la Phase 1

Pays	Recherche Académique (n = 7)	Sociétés de Biotechnologies (n = 8)	Sociétés Pharmaceutiques (n = 3)	VC (n = 1)	Autres (n = 2)
France (n = 10)	▪ Pr. David KLATZMANN ▪ Pr. Jean- Paul SOULILLOU ▪ Pr. Eric VIVIER	▪ Hervé BRAILLY ▪ Anne GOUBIER ▪ Michel MORRE ▪ Pierre VANDEPAPELIERE ▪ Jean-Yves BONNEFOY	▪ Luc AUJAME ▪ Alain BECK		
Etranger (n = 10)	▪ Hyam LEVITSKY (US) ▪ Pr. Neil BERINSTEIN (Canada) ▪ Sir Walter BODMER (UK) ▪ Pr. Pedro ROMERO (Suisse)	▪ Antonin de FOUGEROLLES (US) ▪ David B. WEINER (US) ▪ John ROTHMAN (US)	▪ Vincent BRICHARD (Belgique/UK)	▪ Ken MACLEOD (UK)	▪ Florian SCHÖDEL (US) ▪ Michel GRECO (France/US)





En France, 10 acteurs spécialisés dans de multiples aires technologiques et plateformes pertinentes à l'immunothérapie

Nom	Société/ institution	Fonction	Domaines
Pr. David KLATZMANN	CNRS - Laboratoire de Biologie et Thérapeutiques des Pathologies Immunitaires	Directeur	• Thérapie cellulaire (cellule T reg) • Immunomodulateurs (cytokines)
Pr. Jean-Paul SOULILLOU	• Inserm Nantes • Centre Hospitalier de Nantes	• Professeur d'immunologie • Directeur de l'Institut de transplantation	• Anticorps
Pr. Eric VIVIER	CIML – CNRS –Inserm	Directeur du centre d'investigation de physiopathologie	• Immunité Innée (NK) • Immunité adaptative (LT)
Hervé BRAILLY	Innate Pharma	• PDG et co-fondateur • Président du Directoire	• Immunité innée • Anticorps
Anne GOUBIER	Genticel	Head Immunology Department (R&D)	Vaccins thérapeutiques
Michel MORRE	Cytheris	PDG	Immunomodulateurs (Interleukine 7)
Jean-Yves BONNEFOY	Transgene	Vice-President R&D	• Vaccins thérapeutiques • Virothérapie oncolytique • Anticorps • Biomarqueurs
Pierre VANDEPAPELIERE	Neovacs	• Vice-President & Chief Medical Officer • Consultant to the Pasteur Institute for Vaccines	Kinoides
Luc AUJAME	SanofiPasteur (R&D)	Directeur External R&D	Vaccins
Alain BECK	Pierre Fabre (R&D)	Directeur Département Physico-chimie - Centre d'immunologie Pierre Fabre	• Anticorps • Vaccins

Hors France, 11 acteurs clés dans l'innovation en immunothérapie représentant 5 pays

dont 6 ayant eu une expérience avec la recherche en France

Nom	Société/ Institution	Fonction	Domaines
Pr. Hyam LEVITSKY (US)	- John Hopkins University - Pasteur Institute for Human immunology	- Professor Oncology, Medicine, Urology 2011 Cancer Immunotherapy Consortium Speaker - SAB Member	Tous pertinents à l'immunothérapie
Dr. Neil BERINSTEIN(Canada)	- Immunovaccine - Sunnybrook Health Sciences Center - Sanofi-Pasteur - Sabin Institute Cancer vaccine consortium	SAB member Full Professor (Medicine/immunology cross-appointment) Global Program Director Cancer Vaccines – Sanofi Pasteur (1998-2009)	B-cell biology
Pr. Sir Walter Bodmer (UK)	- Weatherall Institute of Molecular Medicine (Oxford University) - John Radcliffe Hospital-Micromet	- Head of the Cancer and Immunogenetics Laboratory - Advisor	Anticorps (BiTe)
Dr. Antonin de FOUGEROLLES (US)	Tolerx	Chief Scientific Officer	Immune Tolerance T-cells
Pr. David B. WEINER (US)	- Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania - Inovio - 2010 International DNA Vaccines meeting	Full Professor SAB Chairman Chair	Vaccins (ADN)
Dr. John ROTHMAN(US)	Advaxis	Executive VP Science & Operations	Cell-based Fusion proteins (antigen-adjuvant)
Dr. Vincent BRICHARD (Belgique/UK)	GSK Biologicals	Vice President & Head of Immunotherapeutics Business Unit	Multiples
Dr. Kenneth MCLEOD (UK)	Paul Capital Partners	Partner Responsible for European and Asian investment opportunities	Multiples
Dr. Florian SCHÖDEL (US)	Philimmune LLC VLP Biotechnology	Consultant for vaccines development Board Member	Vaccins
Michel GRECO (France/US)	Argos (US) Immutep (France) Intercell (Autriche)	Board Member President Sanofi Pasteur 1998-2003	Multiples
Pr. Pedro ROMERO (Suisse)	Ludwig Institute for Cancer Research	Professor	Therapeutic vaccines (Peptide-based)



Les thèmes abordés dans les interviews de Phase 1 ont été les suivants :

- **La qualification de la segmentation des stratégies en immunothérapie :**
  afin de valider une segmentation pour représenter les différents secteurs de l'immunothérapie

- **Stratégies thérapeutiques passives :**
  afin d'identifier les domaines à fort potentiel d'innovation et les défis majeurs

- **Stratégies thérapeutiques actives :**
  afin d'identifier les domaines à fort potentiel d'innovation et les défis majeurs

- **Les aires thérapeutiques :**
  pour identifier celles qui ont bénéficié de l'immunothérapie et celles qui devraient bénéficier de l'immunothérapie à l'horizon 2025

- **Les outils d'accompagnement aux immunothérapies:**
  biomarqueurs



Conclusions principales des entretiens

Les immunothérapies peuvent être segmentées en 5 domaines qui représentent un potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025

- **Les entretiens de phase 1 ont permis d'identifier les 5 grands domaines de l'immunothérapie**
- **Parmi ces 5 domaines, il y a 4 outils immunogènes qui peuvent être à l'origine d'immunothérapies :**
  - Les anticorps thérapeutiques
  - Les vaccins prophylactiques et thérapeutiques
  - Les immunomodulateurs
  - Les thérapies cellulaires
- **…et 1 outil d'accompagnement au développement d'immunothérapies, qui est transverse aux 4 premiers domaines**
  - Les biomarqueurs
- **Ces 5 domaines sont considérés par les KOL interviewés comme des domaines à potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025**



Conclusions principales des entretiens

Cartographie et définition des 5 domaines de l'immunothérapie à potentiel à l'horizon 2025

Les anticorps : Ensemble des technologies utilisant des anticorps ou des fragments d'anticorps modifiés ou non, contre des cibles solubles, membranaires ou intracellulaires, à visée thérapeutique

L'immunothérapie cellulaire : concerne les produits biologiques à effet thérapeutique issus de préparation de cellules vivantes humaines,* et consiste en leur administration dans le but de prévenir, traiter ou atténuer une maladie. En immunothérapie, il s'agit de :

- cellules souches : cellules capables de se multiplier et de se différencier en différents types cellulaires. Elles constituent une alternative aux greffes d'organes et de tissus, ou
- thérapie adoptive : Transfert passif d'immunité par inoculation de cellules effectrices immunitaires pour supplémenter le système immunitaire d'un patient (donneur ou autologue).

Vision actuelle de la segmentation des domaines de l'immunothérapie

« Vaccins » Thérapeutiques : prévention secondaire et /ou traitement (sur populations malades ou avec facteur de risque)

Vaccins Prophylactiques : Prévention primaire (sur populations naïves)

Les Biomarqueurs : Outils d'évaluation de l'impact sur un organisme, d'une maladie, d'un traitement ou autre, par mesure des variations de certains paramètres biologiques (ARN, protéine, métabolite) dont l'expression est liée à un processus normal ou non. Les biomarqueurs ont un intérêt comme **outils d'accompagnement** au développement d'immunothérapies

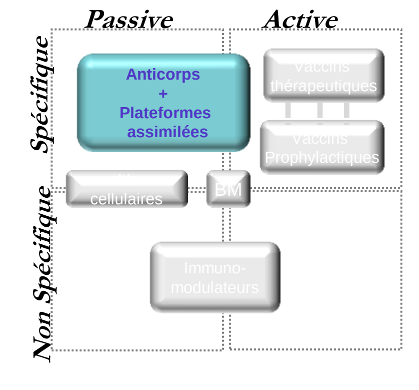
Les immunomodulateurs :

- Ensemble des protéines, ADN, ARN et autres molécules (sauf anticorps) d'origine humaine, bactérienne ou fongique, synthétisées, ou extraites, modifiées ou non, utilisées seules ou combinés à un système d'optimisation de la délivrance pour moduler la réponse immunitaire
- Molécules provenant de la synthèse chimique capables de moduler la réponse immunitaire
- Protéines ou peptides allergèniques extraits (ex: acariens, pollen) ou recombinants, modifiés ou non et couplés ou non à une séquence immunostimulante pour induire une tolérance de l'organisme aux allergènes



Conclusions principales des entretiens

Potentiel du domaine anticorps thérapeutiques



➢ **Applicabilité :**

- **Domaines thérapeutiques principaux :** Oncologie, Maladies Auto-immunes, SNC
- **Autres domaines** : Infectiologie, Système respiratoire, Ophtalmologie, Transplantation et autres…

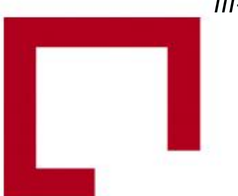
- **Exemples de protocoles :**
  - Utilisation de mini-formats pour améliorer l'efficacité dans le temps et baisser les coûts de production
  - Bi-spécificité pour stimulation de plusieurs cellules différentes et reconnaissance de plusieurs antigènes pour une « attaque » améliorée
  - Conjugaison avec une toxine ou un radioélément pour permettre une meilleure efficacité ciblée

➢ **Points Positifs**

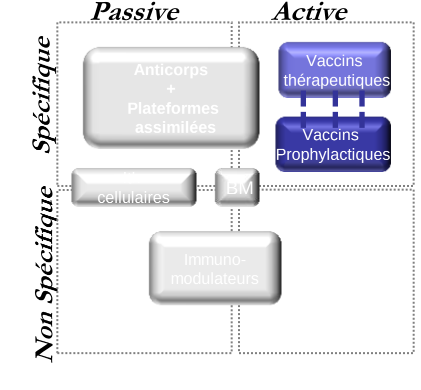
- **Les intra-bodies** notamment pour des perspectives dans les maladies neuro-dégéneratives
- **Nouvelles générations de fragments d'anticorps** pour facilité l'adaptabilité à de nouvelles cibles
- **Ciblage des cellules du système immunitaire pour** convergence vers de l'immunothérapie active

➢ **Limites et Défis**

- Efficacité parfois modeste en monothérapie
- Multiplication des concurrents pour la même cible



Conclusions principales des entretiens
Potentiel du domaine vaccins



➢ **Applicabilité**

- **Domaines thérapeutiques principaux :** Maladies infectieuses, Oncologie
- **Autres domaines :** Maladies Auto-immunes, SNC, Système respiratoire

- **Exemples de protocoles :**
  - Traiter en préventif des populations à risque (selon test diagnostic) ou des maladies chroniques pouvant augmenter les risques de cancer
  - Stratégie vaccinale prophylactique humorale + cellulaire pour le ciblage de pathogènes mutant en permanence
  - Stratégie de double vaccination (avec utilisation de 2 types de vaccins différents) pour augmenter l'efficacité vaccinale

➢ **Points Positifs**

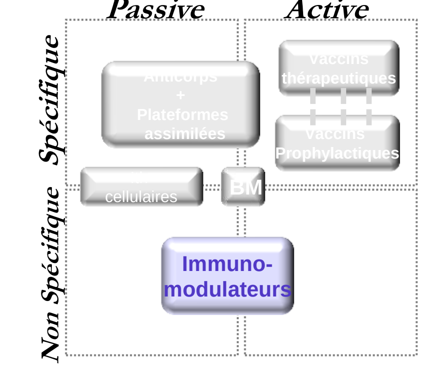
- Le développement de nouveaux adjuvants
- Maladies infectieuses chroniques : vaccins prometteurs pour l'éradication des infections favorisant l'apparition de cancer

➢ **Limites et Défis**

- Nécessité d'innovation pour stratégie vaccinale prophylactique humorale + cellulaire
- Efficacité limitée des vaccins à ADN et ARN
- Améliorer l'administration pour améliorer l'efficacité
- Difficulté du développement des vaccins autologues
- Identification des critères de succès pour l'oncologie



Conclusions principales des entretiens
Potentiel du domaine immunomodulateurs



➢ **Applicabilité**

- **Domaines thérapeutiques principaux :** Maladies auto-immune, Oncologie, Infectiologie
- **Autres domaines thérapeutiques :** Transplantation, SNC, Système respiratoire…

- **Exemples de protocoles :**
  - Conjugués à des anticorps pour conférer une mémoire cellulaire à une approche passive
  - Conjugués à des vaccins thérapeutiques pour un effet adjuvant (*ex: IL-7/IL-15*)
  - Co-infusion lors de thérapies cellulaires adoptives pour la demi-vie des lymphocytes T

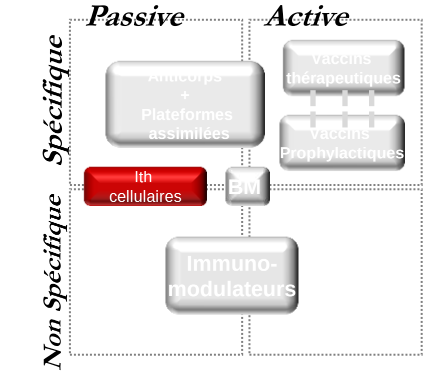
➢ **Points Positifs**

- **Utilisation des cytokines en combinaison** pour une évolution vers de l'immunothérapie active
- **Les immunomodulateurs vont devenir plus spécifiques à l'avenir** par la compréhension des mécanismes d'action individuels

➢ **Limites et Défis**

- Effets secondaires inhérents

Conclusions principales des entretiens
Potentiel du domaine immunothérapies cellulaires



➢ **Applicabilité**

- **Domaines thérapeutiques principaux :** Transplantation, cancérologie, maladies auto-immunes

- **Exemples de protocoles :**
  - Thérapies cellulaires adoptives basées sur les cellules effectrices (lymphocytes T rééduqués *ex vivo*) pour le mélanome et d'autres cancers
  - Thérapies à base de lymphocytes T régulateurs contre la réaction du greffon contre l'hôte (*Graft versus host disease*)

➢ **Point Positif**

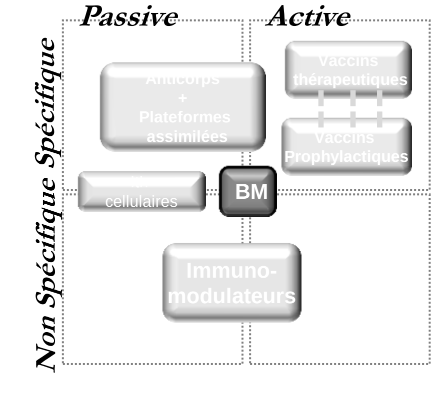
- Evidence du fonctionnement de la trans-différenciation cellulaire

➢ **Limites et Défis**

- Coût des thérapies
- Convaincre les financeurs de la faisabilité
- Surmonter les challenges réglementaires



Conclusions principales des entretiens
Potentiel du domaine biomarqueurs



➢ Applicabilité

- **Domaines d'utilisation :** Accompagner les phases de R&D, optimiser l'identification de cibles, anticipation des effets secondaires, identifier des groupes répondeurs
- **Domaines thérapeutiques :** Multiples
- **Exemples de protocoles :**
  - Pour accompagner les traitements par anticorps thérapeutiques
  - Utilisation pour les vaccins de prévention secondaire (identification des personnes à vacciner)

➢ Points Positifs

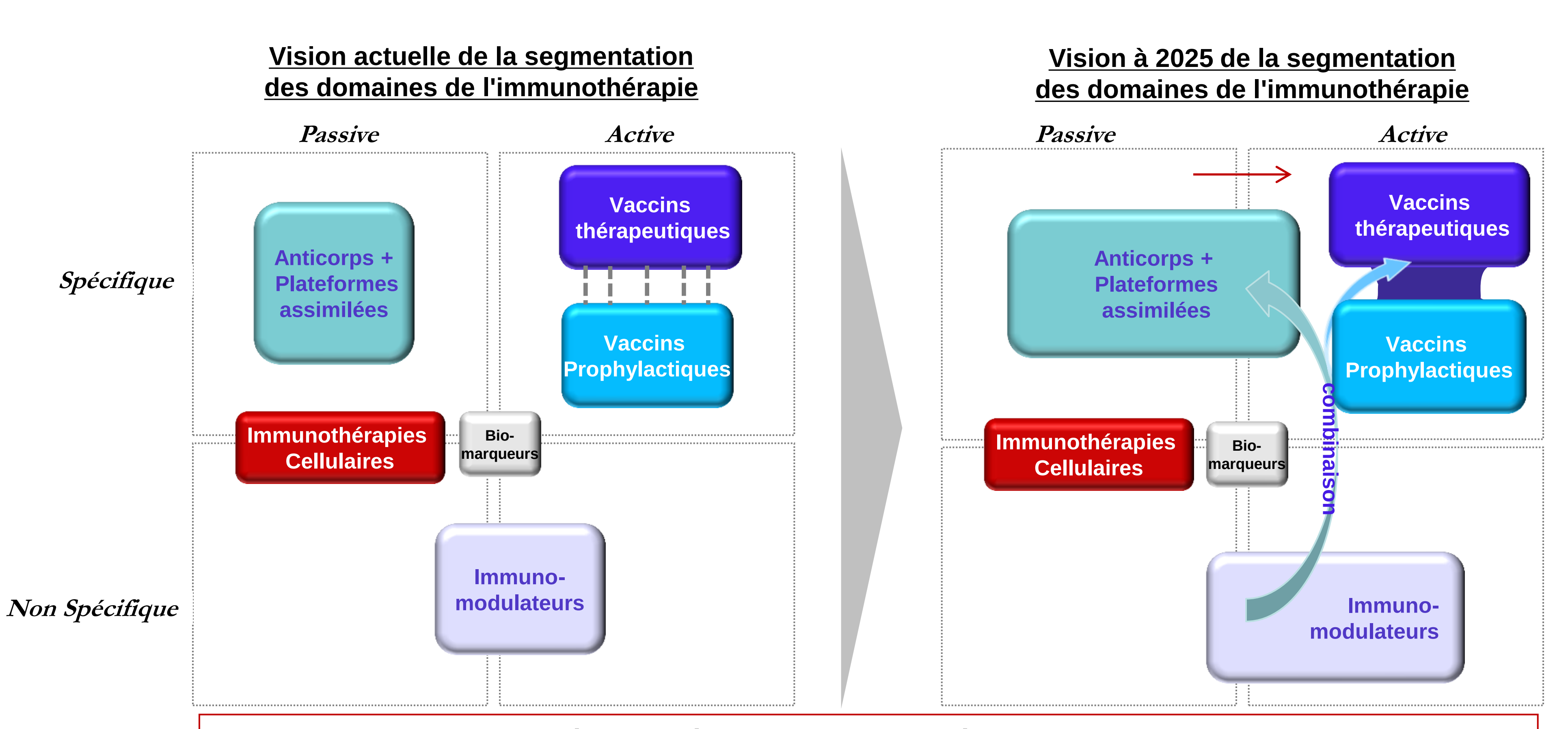
- Identification de population à risque sans la présence de signe clinique
- Segmentation des patients répondeurs

➢ Limites et Défis

- Améliorer la compréhension du système immunitaire et des mécanismes intracellulaires
- Identification et validation de biomarqueurs spécifiques

Conclusions principales des entretiens

Tendances d'évolution de l'immunothérapie à l'horizon 2025, vers le développement de protocoles actifs par la combinaison de multiples approches technologiques



A l'horizon 2025, l'immunothérapie va évoluer vers des stratégies de traitement plus actives mobilisant ou renforçant les ressources du système immunitaire du malade.
La combinaison de différentes approches technologiques va également se développer afin d'augmenter l'efficacité des traitements. Par exemple, certains immunomodulateurs pourront servir d'adjuvant à des vaccins



Conclusions principales des entretiens

Les immunothérapies auront un impact significatif sur 4 aires thérapeutiques représentant des problèmes majeurs de santé publique (1/2)

[1] intégration de la SEP
[2] HTA, Atherosclerose



Conclusions principales des entretiens

Les immunothérapies auront un impact significatif sur 4 aires thérapeutiques représentant des problèmes majeurs de santé publique (2/2)

Les aires thérapeutiques qui bénéficieront le plus du développement des immunothérapies sont :

- **Les maladies infectieuses par :**
  - Traitements préventifs
    - La plupart des maladies de l'enfance sont couvertes
    - A l'avenir, les efforts porteront sur les adolescents, les adultes et les personnes âgées
    - Les nouveaux agents pathogènes ciblés sont plus difficiles que ceux du passé : tuberculose, malaria
    - Nous assistons à une évolution des vaccins « traditionnels » vers des vaccins hexa/ pentavalents : 6-7 vaccins dans une même seringue
  - Traitements thérapeutiques
    - Il existe une promesse importante dans le HIV, HCV, herpes zoster (zona) et surtout dans infections virales chroniques associées au développement de cancers (e.g. HBV,HPV et CMV)
    - Les vaccins thérapeutiques seront en concurrence avec les antiviraux/antibiotiques (dont mAbs)

- **Les maladies auto-immunes par :**
  - L'exploration de nouvelles cibles (surtout des immunomodulateurs, ex: cytokines) qui mèneront à des avancées de la recherche
  - Des approches fondées sur la thérapie cellulaire
  - Des immunothérapies ciblées (« vaccins thérapeutiques »)

- **L' oncologie par :**
  - Le développement d'anticorps monoclonaux : évolution des formats*, identification de nouvelles cibles (ex: pour action sur co-stimulations/compléments (e.g. ADCC)), émergence d'anticorps immunomodulateurs (ex: anti-CTLA4)
  - Le développement d'immunothérapies ciblées (« vaccins thérapeutiques »)
  - Des approches de thérapies cellulaires (ex: greffe de moelle osseuse)

- **La transplantation par :**
  - Des approches permettant d'éviter le rejet après transplantation : immunosuppresseurs chimiques (Tacrolimus, cyclosporine) et biologiques

*** Cf page 31**



Classifications des approches technologiques pour chaque domaine de l'immunothérapie

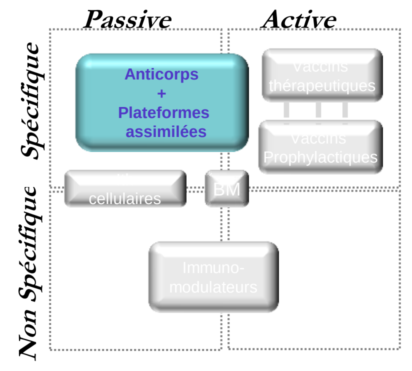
- **Les 5 domaines de l'immunothérapie identifiés sont des regroupements d'approches technologiques différentes qui ont pour similitude leur mode d'action, leur élément de composition ou le but recherché par leur utilisation**

- **Afin d'étudier le potentiel de l'immunothérapie à l'horizon 2025, il est nécessaire de considérer le potentiel de chacune des approches technologiques par domaine, en termes de création de nouvelles thérapies**

- **Une cartographie des différentes approches technologiques de chaque domaine a donc été réalisée par étude bibliographique**
  - Les classifications ont ensuite été validées durant les entretiens de phase 2

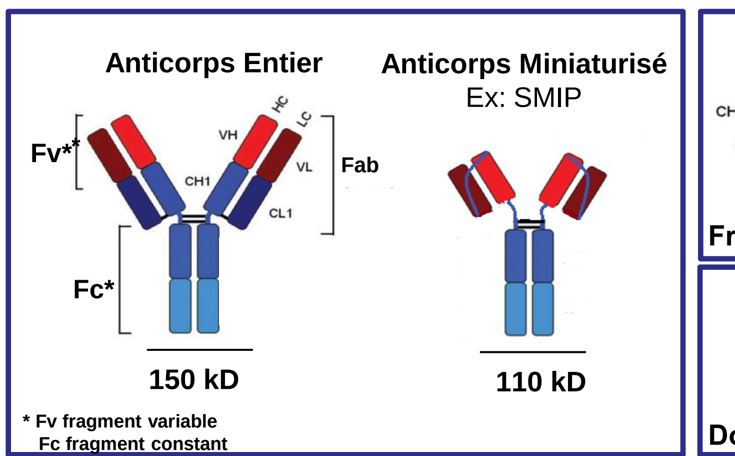


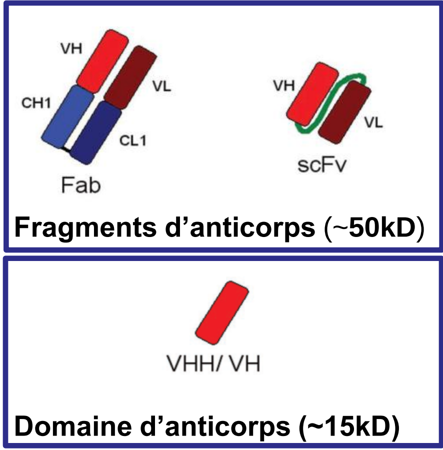
Classification des 28 approches technologiques du domaine anticorps thérapeutiques (1/2)



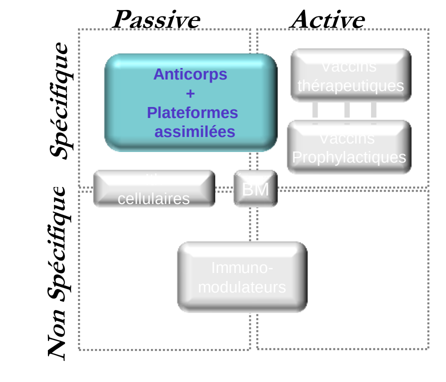
- **28 approches technologiques différentes basées, sur l'utilisation d'anticorps comme outil immunogénique pour le développement d'immunothérapies, ont été identifiées à l'échelle mondiale et à tous stades de développement confondus**

- **Ces approches technologiques ont été classifiées en fonction :**
  - De la localisation de leur cible (membranaire, soluble ou intracellulaire)
  - Du type de format utilisé (anticorps entier, fragments d'anticorps, domaines d'anticorps) et du couplage ou non avec un autre composé chimique ou biologique.





D'après : Aaron L. Nelson, mAbs 2:1, 77-83; January/February 2010; © 2010 Landes Bioscience



Classification des 28 approches technologiques du domaine anticorps thérapeutiques (2/2)

28 approches technologiques identifiées

Cibles solubles et membranaires

Anticorps Entiers

Anticorps Polyclonaux
(Ex: CLAIRYG)

Oligoclonaux recombinés
Ex: Symphogen (Rozrolimupab, Phase II)

Anticorps Monoclonaux seuls
- Murins (*Ex: muromonab-CD3*)
- Chimériques (*Ex: Rituximab*)
- Humanisés (*Ex: Dactizumab*)
- Humains (*Ex: Adalimumab*)

Anticorps Conjugués
- **+ Cytotoxiques** *(Ex: Brentuximab Vedotin)*
- **+Toxine ou + Enzyme**
- **+ Radioélément** (*Ex: Ibritumomab tiuxetan*)

BioSimilaires Et BioBetters
(Ex: Biosimilaire: Rituximab, Sandoz)

Bispécifiques
Ex: Micromet (Blinatumomab, Phase III)

Fragments Anticorps

Fragments seuls
- Fc
- Fab (*Ex: Ranibizumab)*
- FV (*Ex: Efungumab)*

Fragments Couplés
- Entre eux* (Ex: métuximab $F(ab')_2$)
- + PEG (*Ex: certolizumab pegol)*
- + Peptide (*Ex: Romiplostim)*
- + Récepteur (*Ex: Etanercept)*
- +Toxine/+Enzyme
  Ex: Active Biotech (Anyara, Phase III)
- + Radioélément
  Ex: Iodine-131 (Metuximab, Phase II)
- + Nanotube de carbone / + aimant

Domaines d'anticorps (*Domain Ab*)
Ex: Ablynx (ALX-0081, Phase II)

Anticorps Miniaturisés
Ex: Wyeth (TRU-015 , Phase II)

Mimétiques

Protéines *Scaffold* sur des charpentes non anticorps
Ex: Adnexus (phase II)

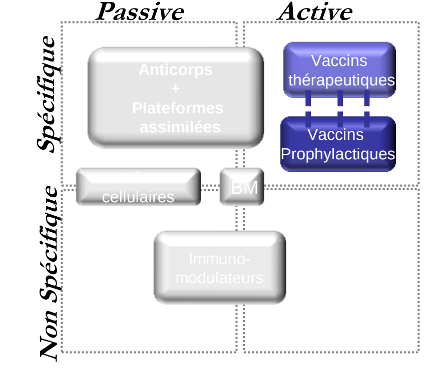
Cibles intracellulaires

Intrabodies

Les produits pour lesquels la phase de développement clinique n'est pas indiquée sont commercialisés
*** Couplage de fragments pour former des dimères et tétramères. Possibilité de double ou triple spécificité (pour 2 ou 3 cibles)**



Classification des 16 approches technologiques du domaine vaccins (1/2)



- **16 approches technologiques différentes, permettant le développement de vaccins prophylactiques et thérapeutiques, ont été identifiées à l'échelle mondiale et à tous stades de développement confondus**

- **Ces approches technologiques ont été classifiées en fonction de la nature de l'élément les composants :**
  - Un antigène (= Antigen-based)
  - Ou une cellule (= Cell-based)

- **2 approches transversales d'accompagnement au développement de vaccins ont également été prises en considération :**
  - Les systèmes d'adjuvant
  - Les systèmes de pénétration dans l'organisme ou de ciblage de cellules

Classification des 16 approches technologiques du domaine vaccins (2/2)

16 approches technologiques identifiées

Antigen-based

Vaccins basés sur des antigènes (dérivés ou non du patient)

Pathogène entier ou éclaté (maladies infectieuses)

- **Tué** *Ex: Grippe, Vaxigrip, Sanofi-Pasteur*
- **Vivant Atténué** *Ex: R.O.R, Sanofi-Pasteur*
- **VLP (modifiée ou non) Recombinant** Ex: Gardasil, Merck & co
- **Reverse Genetics** *(Early Stage)*

Fragment immunogénique

Utilisation Directe

- **Protéine naturelle** *Ex: Grippe, FluBlock (Proteine Science corp, Phase III)*
- **Protéine non naturelle**
- **Protéine conjuguée** *Ex:Pfizer Wyeth Prevenar 7 et 13*
- **Peptide (1 ou plusieurs)** *Ex: Metastatic NSCLC patient, VX-001, Vaxon Biotech Phase III*

Utilisation Indirecte

- **ADN seul ou lié à un véhicule** *Ex: Allovectin-7 (Phase III, Vical)*
- **ARN** *Ex: Non identifié*

Ac anti-Idiotypique

(mime Antigéne humain)

Preuve de concept en cours

Approches transversales

- **Systèmes adjuvant**
- **Systèmes de pénétration dans l'organisme ou de ciblage de cellules**

Cell-based

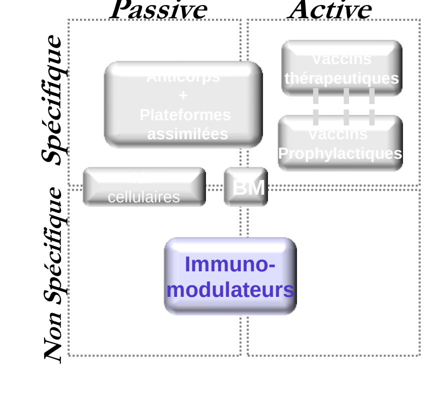
Vaccins basés sur des cellules (allogéniques ou autologues)

Cellules « malades »

- **Modifiées** *Ex: Mélanome, M-vax (Phase II, Avax)- Conjugaison au dinitrophenyl*
- **Non modifiées** *Ex: Cancer du Colon, OncoVax, (Phase III, Vaccinogen)*

Cellules Présentant Antigène (ex: cellules dendritiques)

- **Pulsées avec du lysat de tumeur** *Ex: Cancer du poumon, DCVax-Lung (Phase I, Northwest therapeutics)*
- **Pulsées avec des protéines/ peptides** *Ex: Cancer de la Prostate, Sipuleucel-T (Provenge), Dendreon*
- **Transfectées avec un virus** *Ex: Cellules dendritiques transfectées avec des adenovirus codant pour la protéine HER2 et IL12*



Classification des 10 approches technologiques du domaine immunomodulateurs* (1/2)

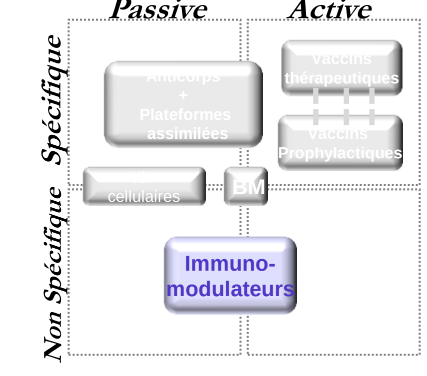
- **10 approches technologiques différentes, basées sur l'utilisation d'immunomodulateurs comme outil immunogénique pour le développement d'immunothérapies, ont été identifiées à l'échelle mondiale et à tous stades de développement confondus**

- **Ces approches technologiques ont été classifiées en 4 catégories en fonction de l'origine de l'élément les composant :**
  - Humaine
  - Microbienne
  - Chimique
  - Allergène

- **Chaque immunomodulateur peut être synthétisé ou extrait (sauf les chimiques), modifié ou non, et combiné ou non à un autre élément**

**** Biological Response Modifiers***

Classification des 10 approches technologiques du domaine immunomodulateurs* (2/2)



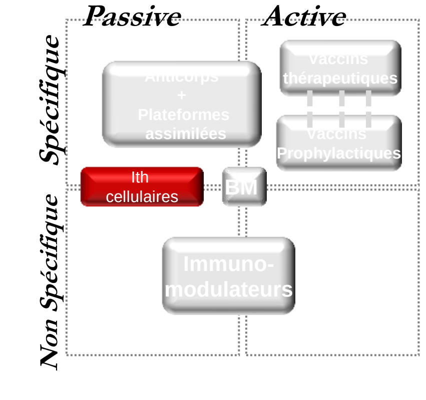
10 approches technologiques identifiées

IM Biologiques "endogènes" d'origine Humaine *Ex: IL-2, IFN* ▪ **Protéine** ▪ **ADN**	IM Biologiques d'origine Bactérienne ou Fongique *Ex: Ciclosporine*	IM Chimiques ***Ex: Azathioprine***	ITA** ***Ex: Oralair (Stallergénes)*** ***IVN201 (Imvision, Phase I/II)*** ***AllerT birch polen (Anergis, Phase II)***
▪ Molécules (lipides), protéines, ADN ou ARN endogènes humains- SAUF anticorps*- ✓synthétisés ou extraits ✓modifiés ou non ✓seuls ou combinés à un système d'optimisation de la délivrance	▪ Molécules, protéines, glyco-molécules, ADN ou ARN d'origine bactérienne ou fongique - SAUF anticorps*- ✓synthétisés ou extraits ✓modifiés ou non ✓seuls ou combinés à un système d'optimisation de la délivrance	▪ Molécules chimiques	▪ Protéines ou peptides allergéniques ✓extraits (mélange de protéines) ou recombinants ✓modifiés ou non ✓couplés ou non

**** Biological Response Modifiers***
**** ITA = Immunothérapie Allergénique**



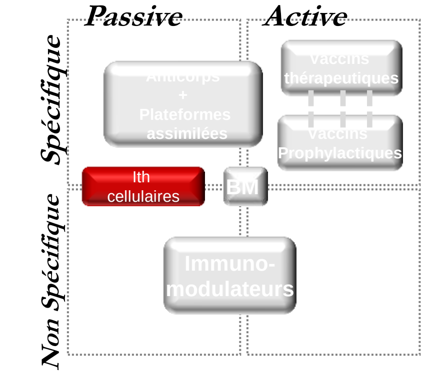
Classification des 10 approches technologiques du domaine immunothérapies cellulaires (1/2)



- **6 approches technologiques différentes, basées sur l'utilisation de cellules comme outil immunogénique pour le développement d'immunothérapies, ont été identifiées à l'échelle mondiale et à tous stades de développement confondus**

- **Ces approches technologiques ont été classifiées en fonction du type de cellules utilisé pour la thérapie**

- **Les thérapies à base de cellules immunitaires peuvent être regroupées sous le terme de thérapies adoptives**
  - Thérapie Adoptive : Transfert passif d'immunité par inoculation de cellules effectrices immunitaires pour supplémenter le système immunitaire d'un patient (donneur ou autologues)



Classification des 10 approches technologiques du domaine immunothérapies cellulaires (2/2)

6 approches identifiées

Transfert de Lymphocytes T

- Cytotoxiques
- Régulateurs
- Régulateurs modifiés par thérapie génique

Transfert de Monocytes inflammatoires

Transfert de Cellules Dendritiques

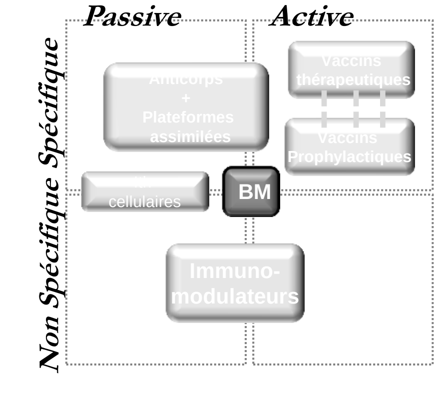
Cellules souches & Trans-différenciation*

Thérapies Adoptives

*** La transdifférenciation est la conversion directe d'un type cellulaire différencié en un autre type cellulaire différencié, sans passage par un stade de cellule souche**

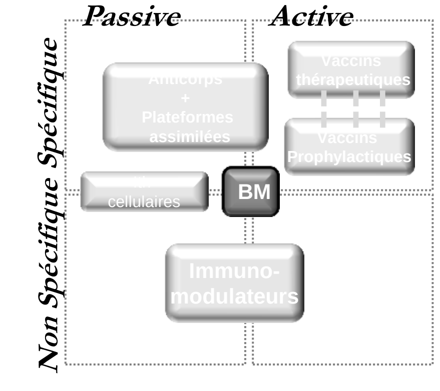


Classification des 10 approches technologiques du domaine biomarqueurs (1/2)



- **5 approches technologiques permettant la recherche, l'identification et la validation de biomarqueurs comme outils d'accompagnement au développement d'immunothérapies, ont été identifiées à l'échelle mondiale et à tous stades de développement**

- **Ces approches technologiques correspondent à la nature du biomarqueur recherché :**
  - Génomique : le biomarqueur sera de l'ADN
  - Transcriptomique : le biomarqueur sera de l'ARN
  - Protéomique : le biomarqueur sera une protéine
  - Métabolomique : le biomarqueur sera un métabolite
  - Immunophénotypage : le biomarqueur sera cellulaire



Classification des 10 approches technologiques du domaine biomarqueurs (1/2)

5 approches identifiées

Génomique	Transcriptomique	Protèomique[1]	Métabolomique[2]	Immuno-phénotypage[3]

Combinaison de technologies (omiques) (Génomique, Transcriptomique, Protèomique, Métabolomique)

(1) **Comprend la Glycomique**
(2) **Inclus les équipes travaillant sur la spectrométrie de masse et la RMN**
(3) **Identification de biomarqeurs cellulaires**

Sommaire

**** À potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l’horizon 2025***



30 KOLs, représentant la recherche académique, les biotechs et les pharmas en France ainsi que 3 représentants de ministères ont été interrogés (Phase 2)

	Recherche Académique (n = 8)	Sociétés Biotechnologies (n = 15)	Laboratoires Pharmaceutiques (n = 7)
Vaccins (n = 10)	▪ Alain TEDGUI ▪ Eric TARTOUR	▪ Anne GOUBIER (Genticel) ▪ Pierre VAN DEPAPELIERE (Neovacs) ▪ Jean-Yves BONNEFOY (Trangène) ▪ Joël CROUZET (Innavirvax) ▪ Kosta KOSMATOPOULOS (Vaxon) ▪ Amine M. ABINA (Nokad)	▪ René LABATUT (Sanofi-Pasteur) ▪ Bernard FRITZELL (Pfizer)
Anticorps (n = 10)	▪ Jean-Paul SOULILLOU ▪ Jacques BARBET ▪ Lucienne CHATENOUD	▪ Bernard VANHOVE (TcL Pharma) ▪ Erwan CORCUFF (Axenis) ▪ Philippe MONDON (Millegen) ▪ Hervé BRAILLY (Innate Pharma)	▪ Jean-François PROST (LFB) ▪ Alain BECK (Pierre Fabre) ▪ Nathalie VAROQUEAUX (Roche)
Immunomodulateurs (n = 5)	▪ David Klatzmann ▪ Eric VIVIER	▪ Frédéric TRIEBEL (Immutep) ▪ Michel MORRE (Cytéris)	▪ Olivier DE BEAUMONT (Stallergènes)
Thérapie Adoptive (n = 3)	▪ Marc BONNEVILLE	▪ Arnaud FOSSAT (TxCell)	▪ Pierre-Noël LIRSAC (LFB)
Biomarqueurs/ MDx (n = 2)		▪ Marina GUILLET (TcL Expression) ▪ Sébastien BRECHE (Atlanbio)	

+ Laure Sabatier (Direction Générale pour la Recherche et l'Innovation, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche)
+ Daniel Vasmant et Cédric Guillerme (Bureau des industries de santé, de biotechnologie et de l'agro-alimentaire, Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie)



Les thèmes abordés dans les interviews de Phase 1 ont été les suivants :

- **Les 5 domaines de l'immunothérapie (vaccins, anticorps, immunomodulateurs, thérapies adoptives et biomarqueurs) étant très différents et constitués d'approches technologiques qui leur sont propres. 5 guides d'entretiens différents ont été réalisés**

- **Les thèmes abordés pendant les entretiens ont cependant été identiques :**

  - Analyse des approches technologiques (pour chacun des domaines)
    - Validation de leur classification
    - Evaluation de leurs potentiels pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025 au niveau mondial
    - Identification de leurs limites
    - Identification de leur potentiel pour la création de valeur (propriété intellectuelle)

  - Analyse de la position de la France sur chaque approche technologique
    - Identification des acteurs principaux
    - Identification des atouts/lacunes sur les différentes étapes de développement d'une immunothérapie
    - Identification des capacités d'industrialisation/ production

  - Analyse des outils d'accompagnement au développement (plateformes transversales) des approches technologiques (adjuvants, modes d'administration)



Méthodologie d'évaluation des approches thérapeutiques à potentiel* pour 2025 en immunothérapie

L'évaluation du potentiel de chaque approche technologique à l'horizon 2025 a été réalisée par la synthèse des entretiens de phase 2 :

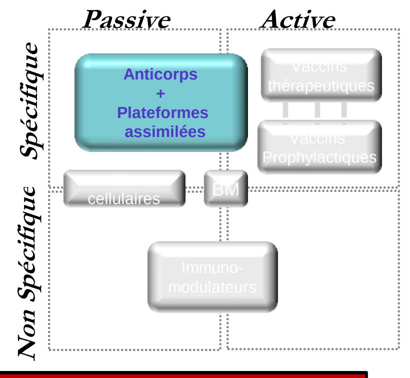
- **Chaque KOL interrogé a évalué le potentiel de chaque approche technologique par des notes allant de 1 à 5 (1 étant très peu de potentiel et 5 énormément de potentiel). Certains KOL n'ayant pas noté toutes les approches, une pondération a été faite par rapport au nombre de KOL ayant attribué une note**
- **Les KOL ont également établi un état de l'art de l'approche considérée, en analysant son stade de développement actuel et ses limites. Finalement, chaque KOL a décrit les opportunités offertes par l'approche pour le développement de nouvelles thérapies (champs d'applications)**
- **Afin de synthétiser les avis des KOL, un système de notation de 0 à 3 a été établi pour chacune des approches technologiques. Celui-ci reflète le niveau de potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025 (échelle mondiale).**



***À potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025**

Anticorps thérapeutiques :

Evaluation des approches technologiques pour identificationde leur potentiel*



Cibles solubles et membranaires

Anticorps Entiers

- **Anticorps Polyclonaux** ★
- **Oligoclonaux recombinés** ★
- **Anticorps Monoclonaux seuls**
  - Murins
  - Chimériques
  - Humanisés ★★★
  - Humains ★★★
- **Anticorps Conjugués**
  - + Cytotoxiques ★★★
  - +Toxine ou + Enzyme
  - + Radioélément ★★
- **BioSimilaires et BioBetters** ★★
- **Bi-spécifiques** ★

Fragments Anticorps

- **Fragments seuls**
  - Fc
  - Fab
  - FV
- **Fragments Couplés**
  - Entre eux
  - + PEG ★★
  - + Peptide
  - + Récepteur ★★★
  - +Toxine/+Enzyme
  - + Radioélément
  - + Nanotube de carbone / + aimant
- **Domaines d'anticorps** ★
- **Anticorps Miniaturisés** ★

Mimétiques

- **Protéines *Scaffold* sur des charpentes non anticorps** ★

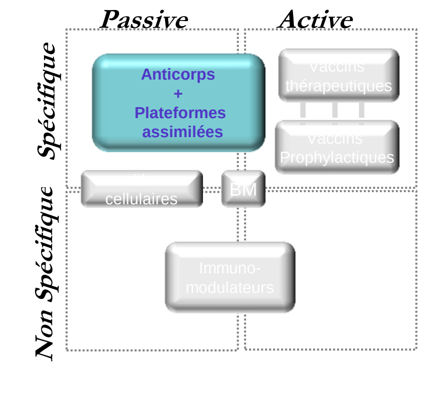
Cibles intracellulaires

- **Intrabodies**

*** Potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025**



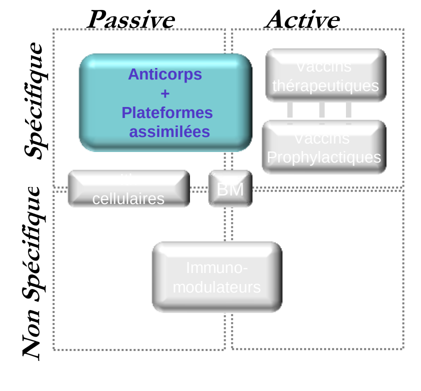
Anticorps thérapeutiques :
Détail de l'évaluation des approches technologiques
Cibles solubles et membranaire/ Anticorps Entiers (1/2)



<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">Anticorps Polyclonaux et Oligoclonaux recombinés</th><th colspan="3">Anticorps Monoclonaux seuls</th></tr>
<tr><th>Murins Chimériques</th><th>Humanisés</th><th>Humains</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Etat de l'art</td><td rowspan="2">▪ Commercialisé Augmente de 10% par an (Pour traiter les maladies auto-immunes et les déficits immunitaires)</td><td rowspan="2">▪ Ne se fait plus</td><td>▪ Commercialisé
▪ Développé quand absence de brevet mAbs Humains</td><td>▪ Commercialisé</td></tr>
<tr><td colspan="2">▪ Environ 70% des essais sont des anticorps entiers</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Constat 2011</td><td rowspan="2">▪ Intérêt pour:
- Polyclonaux humains
- Poly-monoclonaux</td><td rowspan="2">▪ Va disparaitre</td><td></td><td>▪ Risque d'immunogènicité limité</td></tr>
<tr><td colspan="2">▪ Intérêt des modifications chimiques pour améliorer les mAbs</td></tr>
<tr><td>Potentiel à l'horizon 2025</td><td>▪ Pour remplacer les antibiotiques (contrôler les bactéries résistantes) ★</td><td>▪ Φ</td><td colspan="2">▪ Combinaison de 2 mAbs entiers
▪ Prédiction immunogénicité des mAbs
▪ Aires thérapeutiques : maladies infectieuses, la toxicologie, l'auto-immunité et l'oncologie
▪ Travail sur la partie Fc pour une meilleure efficacité (Millegen, LFB) ★★★</td></tr>
</table>



Anticorps thérapeutiques :
Détail de l’évaluation des approches technologiques
Cibles solubles et membranaires/Anticorps Entiers (2/2)

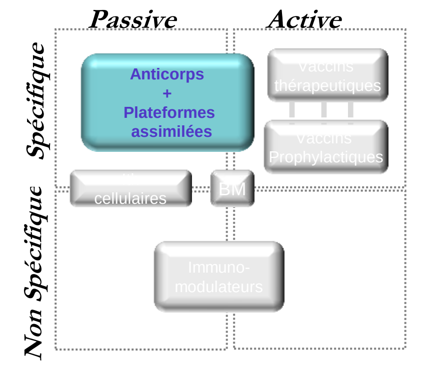


	Anticorps entiers Conjugués		Biosimilaires/ Biobetters*	Bi-spécifiques
	+ Cytotoxiques, + Toxines + Enzymes	+Radioélément		
Etat de l’art	▪ Commercialisé mAb+ Cytotoxique Ex: Brentuximab Vedotin	▪ Commercialisé (2)	▪ Développement 1ers *Ac commercialisés tomberont dans domaine public dans 5 ans*	▪ Phase III *Ex: Micromet (Blinatumomab)*
Constat 2011	▪ Couplage difficile à faire ▪ Difficile à mettre au point (lieu d’activation de la toxine) ▪ Surtout oncologie (tuer les cellules cibles) ▪ Mature pour couplage avec cytotoxiques	▪ Difficile à développer (toxicité) ▪ Pour le diagnostic/ dépistage et le traitement	▪ AFSSAPS pro Biosimilaires (à l’inverse des US)	▪ Augmente l’efficacité (Double affinité) ▪ 1 seul processus de purification
Potentiel à l’horizon 2025	▪ Pour couplage avec cytotoxiques ▪ Innovation sur les nouveaux cytotoxiques ★★★	▪ Traitement de tumeurs de taille limitée ▪ Intérêt commercial limité ★★	▪ Clarification des procédures d’essais cliniques ▪ Connaissance des coûts de développement ★★	▪ Baisse des coûts ★

*** Tandis que les médicaments biosimilaires constituent une imitation tout en étant aussi efficaces que l'original, le "biobetter" contient quelques modifications moléculaires, chimiques ou autres, qui apportent une amélioration par rapport au médicament original (et ses concurrents biosimilaires) comme une meilleure efficacité et une sécurité renforcée**



Anticorps thérapeutiques :
Détail de l'évaluation des approches technologiques
Cibles solubles et membranaires/ Fragments d'anticorps



	Fragments seuls	Fragments Couplés			
	Fc, Fab', FV	**Entre eux**	**+ PEG**	**+ peptide**	**+ Récepteur**
Etat de l'art	▪ Peu développé ▪ Commercialisé ex: Ranibizumab (Fab) (Lucentis)	▪ Commercialisé ex: métuximab $F(ab')_2$	▪ Commercialisé ex: certolizumab pegol		▪ Commercialisé ex: Enbrel – Fc/TNFR2
	▪ Fab : t½ très courte, seul pas d'effet cytotoxique (Sur 41 mAbs commercialisés 3 sont des Fab' couplés) ▪ Fc: t½ longue mais pas de reconnaissance d'un antigène (Sur 41 mAbs commercialisés 7 sont des Fc couplés)				
Constat 2011	▪ t½ = quelques heures ▪ Surtout pour la détoxification	▪ Combiner 2 médicaments	▪ Mécanismes liés à la reconnaissance (Fab')	▪ Fc + facteur de coagulation (augmente t½ du facteur)	▪ Fc + Récepteur (augmente t½ du récepteur)
		▪ Couplage pour augmenter demi-vie et éviter l'élimination dans les urines			
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Opportunité avec : - Single Chain Fragment Fv - Single Chain Fab		▪ Intéressant pour des raisons pharmaco-cinétiques ★★		▪ Fixer les monocytes (Mutation du récepteur) ★★★
		▪ Moins intéressant que les mAbs entiers			

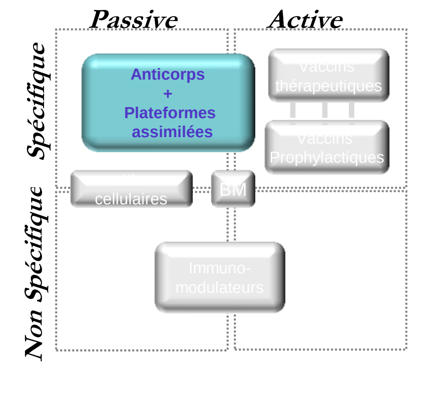
Pas d'avis sur : Fragments +Toxine/ +Enzyme, + Radioélément, + Nanotube de carbone /+ aimant



Anticorps thérapeutiques :

Détail de l'évaluation des approches technologiques

Cibles solubles et membranaires/ Fragments - Mimétiques – Cibles intracellulaires



	Fragments d'anticorps		Mimétiques
	Domaines d'anticorps (*Domain Ab*)	**Anticorps miniaturisés**	**Protéines *Scaffold***
Etat de l'art	▪ 10 ans d'existence (pas de succès)	▪ Phase II Ex: TRU-015 (Wyeth)	▪ *Early Stage* (USA et Allemagne)
Constat 2011	▪ Intérêt pour les brevets ▪ Pas d'amélioration par rapport aux mAbs entiers	▪ Problèmes d'affinité	▪ Intérêt pour les brevets ▪ Stable dans les milieux de stockage et de production ▪ Diminution des couts de production
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Absorption orale ? ▪ Imagerie (prouver l'intérêt face à l'IRM) ★	▪ Pour vectoriser des produits toxiques (mais concentration dans les reins) ★	▪ Changer les voies d'administration (Sous-cutané, voie orale) ★

	Intrabodies
Etat de l'art	▪ Essais cliniques n'ont pas aboutis
Constat 2011	▪ Problème majeur : la délivrance ▪ Difficile à développer au niveau industriel
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Si les problèmes de délivrance sont résolus

Passive | Active
Spécifique | Non Spécifique
Anticorps + Plateformes assimilées
Vaccins thérapeutiques
Vaccins Prophylactiques
cellulaires
BM
Immuno-modulateurs

Anticorps thérapeutiques :
Détail de l'évaluation des approches transversales

Identification et validation de cibles

Etat de l'art	▪ Provient de la recherche académique : ressources humaines et temps ▪ Trop de cibles identifiées mais non validées ▪ Propriété intellectuelle vient du produit fini (anticorps contre la cible) ▪ Les entreprises vont prioritairement vers les cibles bien validées
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Nouvelles cibles à identifier ▪ Les mimétiques et les miniaturisés permettront de faire du criblage ★★

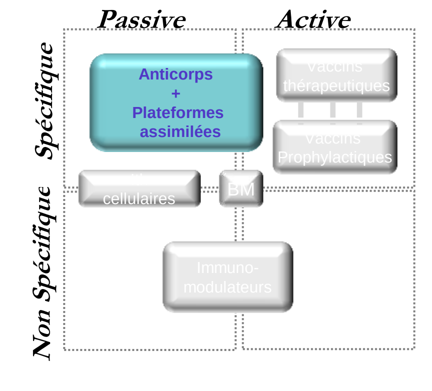
France
- Recherche académique (savoir faire)
- Modèles animaux innovants disponibles pour validation (Axenis)
- Manque de liens entre découverte de cibles (académique) et la valorisation par validation d'anticorps dans les Biotechs/ Pharmas

Administration/ Formulation

Etat de l'art	▪ Intraveineux (IV) principalement utilisée - le reste est marginal ▪ Développement sous-cutané fait partie du *Life Cycle Management* (ex: Genetech/ Halozyme)
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Concentrer les anticorps pour injecter en sous-cutané ▪ Combiner des anticorps différents ★

France
- Atouts en galénique
- Mise au point des *Scaffolds* en sous-cutané



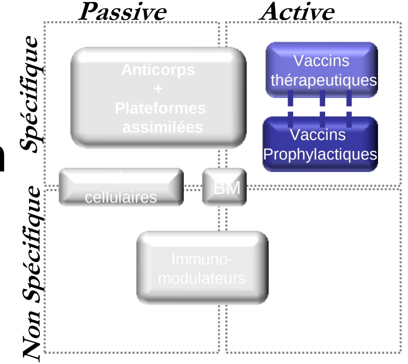


Anticorps thérapeutiques :
Détail de l'évaluation des approches transversales

Industrialisation/ Production

Etat de l'art	▪ Unité de production : Lonza, DSM, Boehringer Ingelheim ▪ Production dans : - cellules CHO (2/3) - Cellules murines de type NS0, SP2/0 (1/3) - E. coli (Fab, non glycosylées) - lignées humaines (ex: PERC6, utilisé par J&J) - en transgénèse animale (dans le lait) ▪ Production dans des plateformes reconnues pour que les résultats soient recevables par les sociétés pharmaceutiques
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Diminution des coûts/ Augmentation des quantités produites (nombreux systèmes de production alternatifs : levures, cellules d'insectes, aviaires, de plantes en bioréacteurs…) ▪ Développement de nouvelles techniques de production (pour des glycosylationd humanisées et optimisées par exemple)

France
- Sociétés Biotechs guidées par leurs investisseurs vers CMO étrangères (perçues comme moins risquées)
- Sociétés de production de lots cliniques insuffisamment visibles, connues et valorisées (ex: Mabgéne, PXTherapeutics, Vivalis)
- Pas de capacité de production de lots commerciaux
- Présence sur le *Glycoengineering* des anticorps (ex: Siamed'Xpress, Glycode, Vivalis, LFB)



Vaccins :

Evaluation des approches technologiques pour identification de leur potentiel*

Antigen-based

Vaccins basés sur des antigènes (dérivés ou non du patient)

Pathogène entier ou reconstitué (maladies infectieuses)

- **Tué**
- **Vivant Atténué**
- **VLP (modifiée ou non) Recombinant**
- **Reverse Genetics**

Fragments immunogéniques

Utilisation Directe

- **Protéine naturelle**
- **Protéine non naturelle**
- **Protéine conjuguée**
- **Peptide**

Utilisation Indirecte

- **ADN seul ou lié à un véhicule**
- **ARN**

Ac anti-Idiotypique

(mime antigène humain)

Approches transversales

- **Systèmes adjuvant**
- **Systèmes de pénétration dans l'organisme ou de ciblage de cellules** 

Cell-based

Vaccins basés sur des cellules (allogéniques ou autologues)

Cellules « malades »

(autologues)

- **Modifiées**
- **Non modifiées**

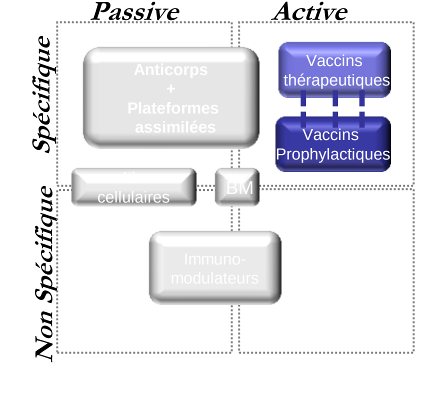
Cellules Présentant l'Antigène (ex: cellules dendritiques) 

- **Pulsées avec du lysat de tumeur**
- **Pulsées avec des protéines/ peptides**
- **Transfectées avec un virus**

*** Potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025**



Vaccins :
Détail de l'évaluation des approches technologiques
Vaccins - *Vaccins antigen-based (1/3)*



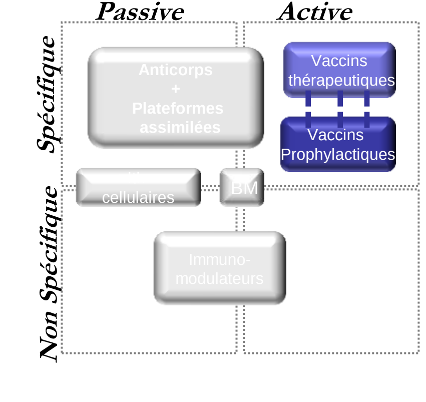
	Pathogène entier ou reconstitué (maladies infectieuses)		
	Tué/Vivant atténué	VLP (modifié ou non) recombinant	Reverse Genetics
Etat de l'art	▪ ¾ des vaccins commercialisés	▪ Commercialisé Ex: - Gardasil (Merck & Co) - Vaccin Dengue de 2nd génération (Sanofi-pasteur) – en développement	• Commercialisé Ex: FluMist (MedImmune)
Constat 2011	▪ Vieille technologie, pas d'innovation ▪ Mal caractérisé ▪ Utilité limitée pour pathogènes en recherche	▪ Stade précoce, en développement ▪ Sûr et simple à produire ▪ Coût trop élevé pour production à grande échelle	• Accès rapide à tous les antigènes (même si peu abondant)
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Domaines d'intérêt limité à des niches: - Pour vaccins bactériens : Combinaison d'un vivant atténué transportant un autre pathogène sous forme d'ADN => double immunisation - Vivants à réplications programmées => meilleure exposition de l'antigène	▪ Induction d'une réponse contre les protéines d'enveloppe (utile pour présenter protéines) ▪ Justifié par sureté supérieure ★	▪ Possibilité pour vaccins multi-souches



Vaccins :

Détail de l'évaluation des approches technologiques

Vaccins - *Vaccins antigen-based (2/3)*

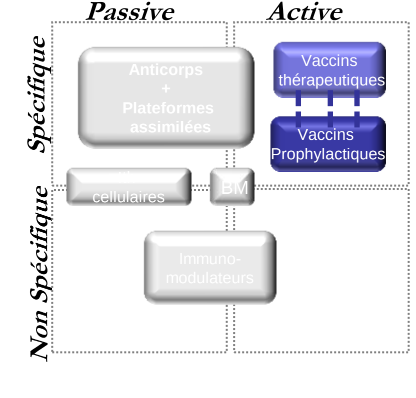


	Fragments immunogèniques		
	Protéine non naturelle	Protéine naturelle	Protéine conjuguée (ex: polysaccharides + protéines porteuses)
Etat de l'art	▪ N/A	▪ Commercialisé Ex: Engerix (GSK) pour l'Hépatite B	▪ Commercialisé Ex: Synflorix (GSK) contre pneumocoques
Constat 2011	▪ Issues de l'ingénierie protéique	▪ Enjeux majeurs : ▪ Adjuvants ou *protein carriers* ▪ Bonne conformation protéique	▪ Avancée majeure ▪ Pour vaccins contre bactéries ▪ Meilleure immunogénicité
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Création de vaccins universels (indépendant des serotypes) ★★	▪ Limité par le manque d'adjuvants ★★	▪ Prometteur si conservation de la conformation de l'antigène est nécessaire ★★★

*** Contient du Phosphate d'aluminium comme adjuvant**

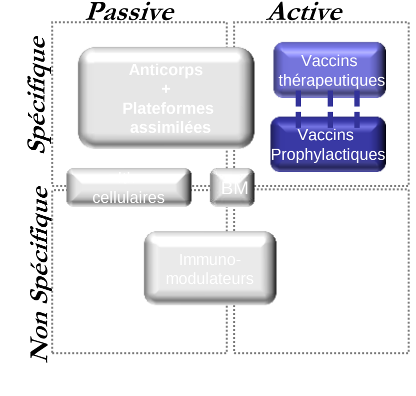


Vaccins :
Détail de l'évaluation des approches technologiques
Vaccins - *Vaccins antigen-based (3/3)*



	Fragments immunogéniques			Anti-Idiotypique
	Peptide	ADN Seul + Device ou lié à un véhicule (Vecteur)	ARN	
Etat de l'art	▪ Phase IIb (Vaxon, Vx-001)	▪ Phase III Ex: Transgène (cancer poumon)	▪ *Early Stage*	
Constat 2011	▪ Très sûr ▪ Large champ d'utilisation ▪ Enjeux majeurs : - Trouver des adjuvants ou des outils de vectorisation	▪ Sûr ▪ Large champ d'utilisation ▪ Ne marche pas sans vecteur chez l'Homme (orientation vers vecteurs et SiRNA) ▪ Limité par l'absence de vecteurs fonctionnels	▪ Pas d'enthousiasme	
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Combinaison de peptides ▪ Peptides longs* ▪ Prometteur si les phases III de Merck et GSK aboutissent ★★	▪ Basé sur l'innovation dans les vecteurs ▪ Utilisation de device pour améliorer l'immunogénicité (ex: Electroporation – Inovio) ★	▪ Ne semble pas prometteur	

*** ≈ 50 aa**



Vaccins :

Détail de l'évaluation des approches technologiques

Vaccins - *Vaccins cell-based*

	Cellules « malades »	Cellules Présentant l'Antigène (CPA) (ex: cellules dendritiques)
	✓ Modifiées ✓ Non modifiées	✓ Pulsées avec du lysat de tumeur ✓ Pulsées avec des protéines/ peptides ✓ Transfectées avec un virus
Etat de l'art	▪ Phase III Ex: Oncovax (Vaccinogen)	▪ Commercialisé Ex: Provenge (Dendreon)
Constat 2011	▪ Paramètres difficiles à standardiser ▪ Production coûteuse et difficile	▪ Provenge seul cas positif ▪ Coûte cher ▪ Beaucoup de contraintes réglementaires ▪ Dur à utiliser
	▪ Logistique de traitement et production difficile	
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Vaccins thérapeutiques surtout (oncologie)	▪ Domaine d'intérêt pour éviter le *ex vivo*: - Système de vectorisation pour cibler les CPA dans l'organisme ★



Vaccins :
Détail de l'évaluation des approches transversales

Passive | Active
Spécifique | Non Spécifique
Anticorps + Plateformes assimilées
Vaccins thérapeutiques
Vaccins Prophylactiques
cellulaires
BM
Immuno-modulateurs

Adjuvants

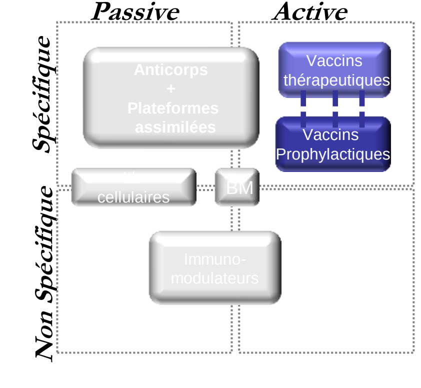
Etat de l'art	▪ Pas de comparaison pharmacologique robuste entre les adjuvants disponibles à ce jour ▪ Amorçage de la comparaison des adjuvants entre eux (innocuité et activité) - Merck, GSK, 3M ont des équipes dessus - L'OMS a développé une activité de caractérisation des adjuvants à Lausanne ▪ Peu d'analyses des effets néfastes post-utilisation ▪ Peu de nouveaux adjuvants utilisés ▪ Blocage des affaires réglementaires et de l'opinion publique
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Caractérisation des adjuvants (innocuité et efficacité, utilité) ▪ Augmenter l'efficacité des vaccins commercialisés ou en développement ▪ Immunomodulateurs comme adjuvant ★★★ - lever la paralysie du système immunitaire induite par virus ou tumeurs - Intérêt de partenariats entre les sociétés

France
- Académiques : CIML, Curie, Pasteur
- Biotechs : Wittycell, Immutep, Cytheris
- Bonnes compétences en chimie => collaboration chimie/ Pharma à développer

Voies d'administration

Etat de l'art	▪ Peu de développement, pas d'évaluation comparative ▪ Sous-cutanée
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Potentiel pour développement délivrance par les muqueuses (ex: pour IgA protectrices des muqueuses) ▪ Les nanotechnologies peuvent avoir un rôle à jouer

France
- Retard dû au manque de collaboration entre la pharmacologie et la galénique





Détail de l'évaluation des approches transversales

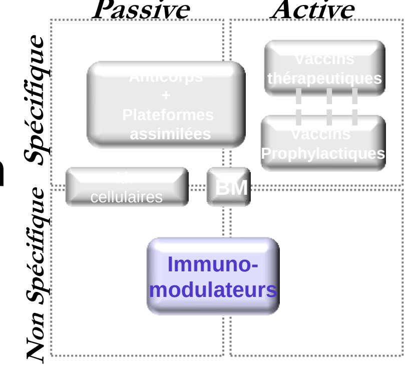
Industrialisation

Etat de l'art	▪ Pas de limite d'industrialisation, peu importe la plateforme
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Diminuer les coûts (pour viabilité des produits) ▪ Régler les problèmes de sécurité de production (CPA, Cellules)

Production

Etat de l'art	▪ France : - Plateformes existantes mais exclusives aux Big Pharmas - Peu de CMO pour faire des lots cliniques - Pas de sociétés pour gros lots commerciaux
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Développer au niveau européen une plateforme de lots GMP pour l'académique ★

France
- Forte concurrence européenne
- Quelques plateformes de lots cliniques
- Big Pharma ont leurs propres unités de production
- Innovation = espoirs Français pour revenir dans la production (ex: Vivalis)



Immunomodulateurs :
Evaluation des approches technologiques pour identification de leur potentiel*

IM Biologiques “endogènes” d’origine Humaine

- **Protéine**
- **ADN**

- Molécules (lipides), protéines, ADN ou ARN endogènes humains- SAUF anticorps**-
  - ✓synthétisés ou extraits
  - ✓modifiés ou non
  - ✓seuls ou combinés à un système d’optimisation de la délivrance

IM Biologiques d’origine Bactérienne ou Fongique

- **Protéine**
- **ADN/ ARN**
- **Gluco-molécules**

- Molécules, protéines, ADN ou ARN d’origine bactérienne ou fongique - SAUF anticorps*-
  - ✓synthétisés ou extraits
  - ✓modifiés ou non
  - ✓seuls ou combinés à un système d’optimisation de la délivrance

IM Chimiques

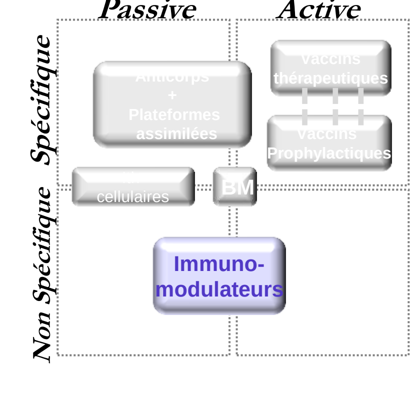
- Molécules chimiques



- Protéines ou peptides allergéniques
  - ✓extraits (mélange de protéines) ou recombinants
  - ✓modifiés ou non
  - ✓couplés ou non

*** Potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l’horizon 2025**
**** Malgré la définition donnée les KOL ont considéré les anticorps comme une partie significative des immunomodulateurs**
***** ITA = Immunothérapie Allergénique**



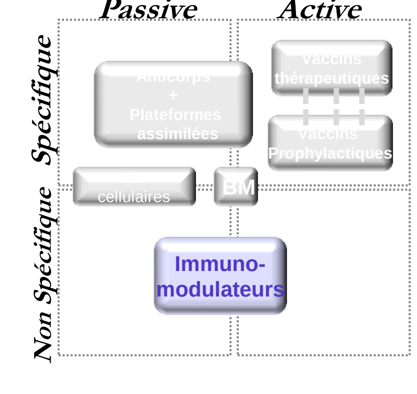


Immunomodulateurs :

Détail de l'évaluation des approches technologiques

Immunomodulateurs - *Endogènes d'origine humaine*

	Oligo-nucléotides	Protéines	Peptides	ADN/ ARN
Etat de l'art	▪ Pas utilisé	▪ Commercialisé *Avec des molécules découvertes dans les années 90*		▪ *Early Stage* ▪ Ne marche pas
Constat 2011	▪ Pas utilisé	▪ Modification pour augmenter la t½	▪ Pas bien caractérisé	▪ Problèmes de vectorisation ▪ Grand potentiel d'utilisation
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Pas d'avenir	▪ Diminuer les coûts ▪ Augmenter quantité produite ▪ Cytokines (et mAbs) ★★★	▪ Va se développer	▪ Régler le problème de la délivrance ★★



Immunomodulateurs :

Détail de l'évaluation des approches technologiques

Immunomodulateurs - *Origine microbienne ou chimiques*

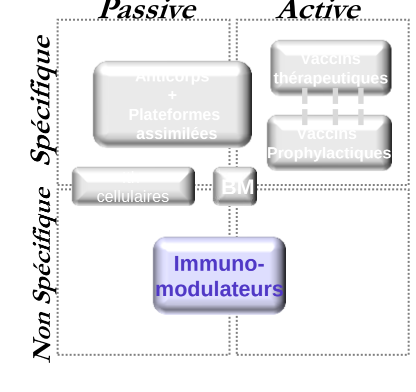
D'origine bactérienne ou fongique

	Protéines	Peptides	ADN/ ARN	Glyco-molécules
Etat de l'art	▪ Vieux, pas d'avenir (car progrès dans l'ingénierie protéiques)		▪ Phase II	
Constat 2011			▪ Pas au stade de maturité	
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Pas intéressant à développer		▪ Commercialisation ★★	

Chimiques

Etat de l'art	▪ Commercialisé
Constat	▪ Très intéressant pour le versant antagoniste (plus simple que le versant agoniste) ▪ Avec le screening haut débit, l'important est d'identifier les bonnes cibles
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Avec la découverte de nouvelles cibles, on va trouver de nouveaux ligands et donc l'activité va se développer ★★★



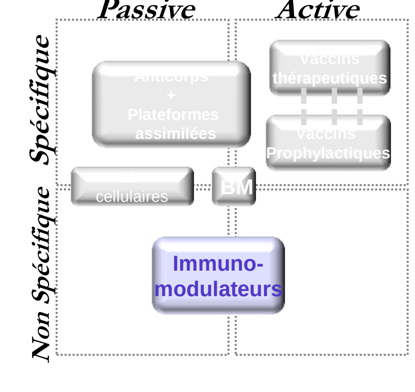


Détail de l'évaluation des approches technologiques

Immunomodulateurs - *Immunothérapie Allergénique (ITA)*

Allergènes

	Protéines extraites	Protéines recombinantes	Peptides
Etat de l'art	▪ Commercialisé	▪ Développement	▪ Développement
Constat 2011	▪ Couramment utilisé ▪ Marche très bien ▪ Extraction de pollens ou culture d'acariens puis extraction, tri et purification ▪ Modifications des protéines (= allergoïdes) : plus utilisé	▪ Essais en cours pour : – Bouleau – Allergène du chat, Ambroisie, Acariens ▪ Quand il y a une ou deux protéines allergèniques majoritaires identifiées ▪ Intérêt par rapport aux extraits pas démontré	▪ Essais en cours
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Va continuer à se développer en sublingual ▪ Voies transdermale et nasale ▪ Développement adjuvants et vecteurs pour voie orale ★★★	▪ Développement pour des allergies ou une protéine allergénique est majoritaire (pour déclencher l'allergie et prévenir l'allergie) ★★	



Immunomodulateurs :
Détail de l'évaluation des approches transversales

Voies d'administration/ Formulation

Constat 2011	▪ Intraveineux pour les grosses doses et sous-cutané pour les faibles doses ▪ Galénique égale aussi prolongation des brevets ▪ Immunothérapie Allergénique : Voies sous-cutanée et sublinguale utilisées
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Enjeu au niveau oral et sublingual pour les protéines *(difficile car les protéines sont dégradées dans l'estomac)* ▪ Programme de désensibilisation en passant par les muqueuses (sublingual, nasal) ★★ ▪ ITA : développement de la voie transcutanée (pour certaines allergies alimentaires (cacahuète, lait de vache)

France
- Quelques entreprises Ex: Flamel Technologies

Immunomodulateurs utilisés comme adjuvants

Constat 2011	▪ Utilisation d'immunomodulateurs combinés à un vaccin => très gros enjeux ▪ Utilisation de petites molécules chimiques ou de protéines ▪ Pas d'immunomodulateurs adjuvants sur le marché en vaccin thérapeutique
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Besoins dans le soutien de la réponse immunitaire ▪ Mettre au point le ciblage de tumeurs avec des adjuvants ★

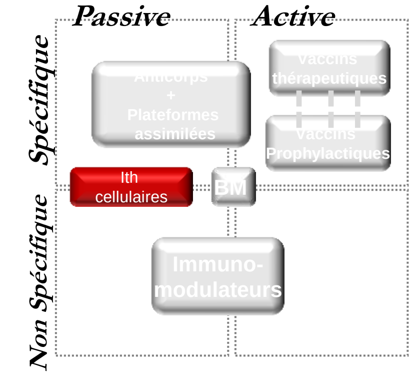
France
- Présence faible malgré Pasteur, Neovacs et Cytheris
- Pas de sociétés spécialisées dans les adjuvants

Production

Pas de commentaire de la part des KOL.



Immunothérapies cellulaires :
Evaluation des approches technologiques pour identification de leur potentiel*



Thérapies Adoptives

Transfert de Lymphocytes T
- Cytotoxiques ★★
- Régulateurs ★★
- Régulateurs modifiés par thérapie génique

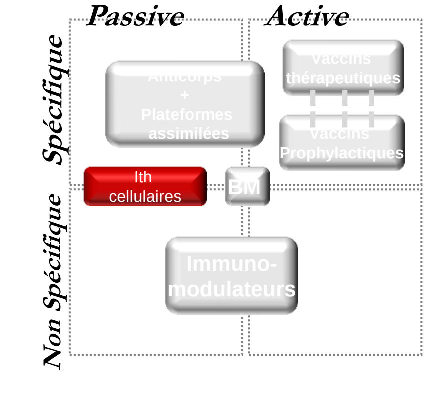
Transfert de Monocytes inflammatoires

Transfert de Cellules Dendritiques

Cellules souches & Trans-différenciation ★

*** Potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025**



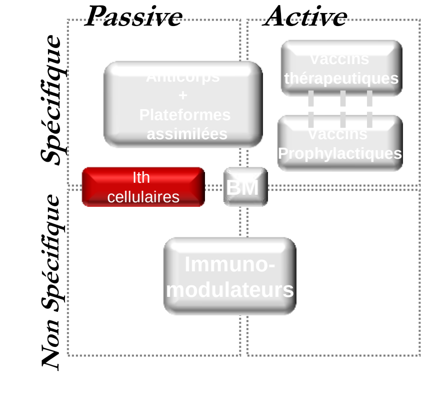


Immunothérapies cellulaires :
Détails de l'évaluation des approches technologiques

<table>
<tr><th></th><th>Transfert de Lymphocytes T Cytotoxiques</th><th>Transfert de Lymphocytes T régulateurs</th><th>Transfert de Monocytes anti-inflammatoires</th><th>Transfert de cellules dendritiques</th><th>Transfert de T régulateurs modifiés par thérapie génique</th><th>Cellules souches et trans-différenciation cellulaire</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Etat de l'art</td><td colspan="5">▪ Forte demande pour les patients échappant aux traitements existants ou développant des effets néfastes</td><td rowspan="2">▪ Phase II négative :
Ex: Cellules mésenchymateuses et régulatrices</td></tr>
<tr><td colspan="2">▪ Considéré prometteur au vu du succès de Provenge*</td><td></td><td>▪ Pas de résultats positifs</td><td>▪ Pas de résultats positifs</td></tr>
<tr><td>Constat 2011</td><td>▪ En oncologie (Activation de l'immunité)</td><td>▪ Dans les maladies auto-immunes et transplantation</td><td></td><td>▪ Pour stimulation du système immunitaire</td><td>▪ Problèmes réglementaires liés à la thérapie génique</td><td>▪ Difficile à produire
▪ La trans-différenciation des cellules fonctionne</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Potentiel à l'horizon 2025</td><td colspan="2">▪ Concept marche : positif pour réglementaire
▪ Affiner la technologie et améliorer l'injection
★★</td><td></td><td></td><td>▪ L'amélioration des outils pour plus de sécurité</td><td rowspan="2">▪ Cellules mésenchymateuses et T régulatrices
▪ Compréhension reprogrammation cellulaire
★</td></tr>
<tr><td colspan="5"><u>Enjeux majeurs :</u>
- Développer des protocoles GMP moins lourd
- Convaincre les financeurs de la faisabilité
- Surmonter les challenges réglementaires</td></tr>
</table>

*** Bien que Provenge de Dendreon ne soit pas de la thérapie adoptive**





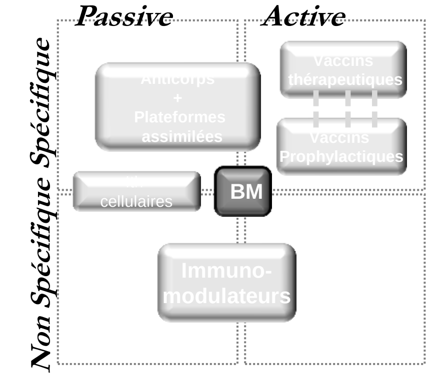
Immunothérapies cellulaires :
Détail de l'évaluation des approches transversales

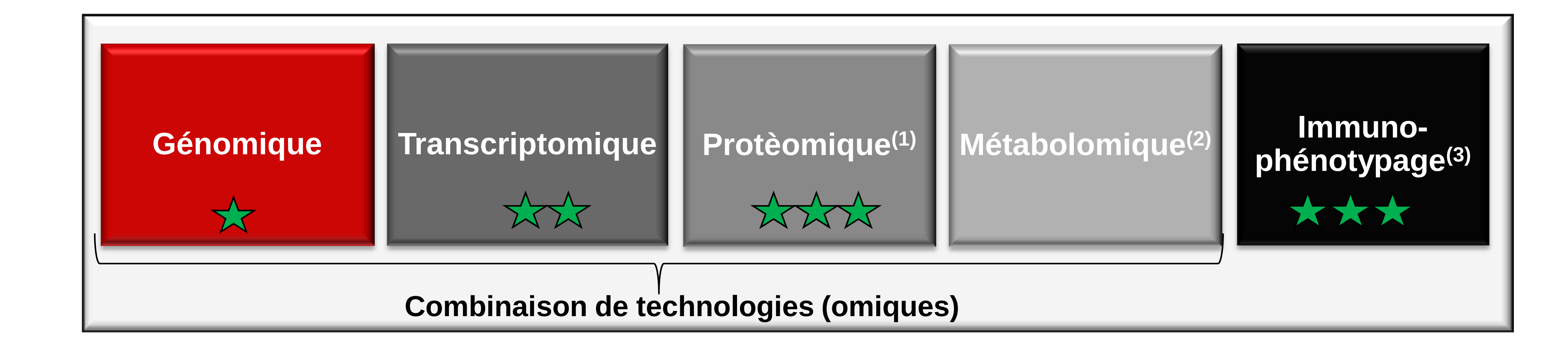
Industrialisation/ Production

Constat 2011	▪ 2 types de thérapies adoptives : - Banques de cellules injectées à plusieurs receveurs - Utilisation de cellules autologues - Induit : ✓ Barrière de coût et de financement ✓ Difficultés pour garantir la similitude des produits ✓ Temps de production long ▪ Difficulté pour la production de lot pharmaceutique
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Nécessité d'avoir des outils de production aux USA et en Europe (pour personnalisation) ▪ Trouver des milieux de stockage permettant d'augmenter la t ½ des produits finis ▪ Automatiser la production dans le cadre des thérapies autologues (Dendreon = production artisanale) ★★

France
- Peu d'outils de production en France
- Développement d'ITC dans les hôpitaux (pour production de cellules pour phase I et II)
- TxCell + Institut du sang de Besançon (création d'un laboratoire pour produire des thérapie cellulaires pour 80 patients/ an)
- Initiative EFS + LFB => statut GMP pour produits thérapies cellulaires (Juillet 2013)

Biomarqueurs :
Evaluation des approches technologiques pour identification de leur potentiel*

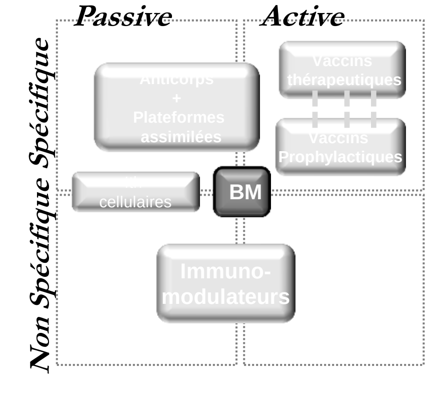




* Potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025
(1) Comprend la Glycomique
(2) Inclus les équipes travaillant sur la spectrométrie de masse et la RMN
(3) Identification de biomarqueurs cellulaires



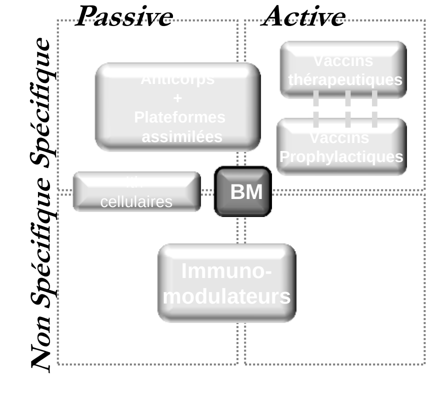
Biomarqueurs :
Détail de l'évaluation des approches technologiques



	Génomique	Transcriptomique	Protéomique	Métabolomique
Etat de l'art	▪ Utilisé en routine Ex: BRCA1 (prédisposition au cancer du sein)	▪ Technologie historique ▪ Evolution avec stabilisation des échantillons	▪ Essor depuis 2 ans	▪ *Early Stage*
Constat 2011	▪ Plateforme la plus grande pourvoyeuse de biomarqueurs	▪ Dur à standardiser ▪ Connaitre la maladie augmente les chances de trouver des BM	▪ Protéines sont plus faciles à travailler dans le sérum que les ARN => Prometteur ▪ Problème de stabilisation des protéines ▪ Glycomique en essor	
		▪ BM protéique réalisation de kits possible ▪ BM génomiques nécessité de travailler avec laboratoire agréé		
		▪ Brevets sur les savoirs faire (ex: algorithme d'analyse) ou les signatures		
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Nouvelle génération de séquençage ▪ Identification de nouvelles mutations géniques de prédisposition aux maladies ★	▪ Nouvelle génération de séquençage + Bioinformatique => prometteur ★★	▪ Stabilisation des protéines = Apparition des 1er BM protéiques commercialisés ▪ Développement de la Glycomique ★★★	▪ Va se développer



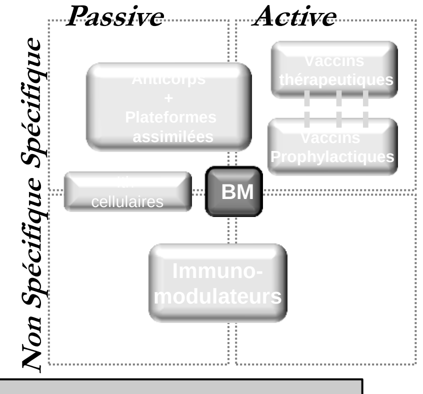
Biomarqueurs :
Détail de l'évaluation des approches technologiques



	Combinaison de technologies	Immuno-phénotypage
Etat de l'art	▪ Intéressant pour la robustesse des biomarqueurs identifiés	▪ En essor
Constat 2011	▪ Difficulté de commercialisation *(nécessite 2 lignes de production)*	▪ Immuno-monitoring Ex: cytométrie en Flux sur des échantillons de sang ▪ Challenge logistique pour le développement (coût logistique aussi élevé que le coût de l'analyse)
	▪ Brevets sur les savoirs faire (ex: algorithme d'analyse) ou les signatures	
Potentiel à l'horizon 2025		▪ Structures gérées par des industriels ★★★



Biomarqueurs :
Détail de l'évaluation des approches transversales
Biomarqueurs - *associés aux anticorps et aux vaccins*



Biomarqueurs et développement d'anticorps

Constat 2011	▪ mAbs pour le dosage d'antigènes circulants ▪ Recherche de BM en parallèle du développement de l'Anticorps ▪ Association avec entreprise de diagnostic utile ▪ Pharma : système de recherche/ identification de BM décorrélé du produit *(Nécessité de passer d'une identification liée à la maladie à une identification liée au produit)*
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Fort potentiel ★★★

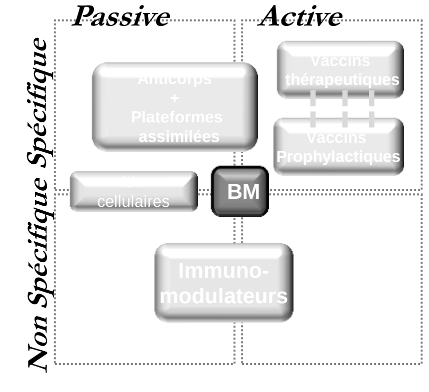
France
- L'INCa permet la prise en charge des dosages de BM essentiels à la thérapie dans le cadre des MIGAC
- Atout au niveau des plateformes protéomiques
- Surtout oncologie - à développer sur d'autres domaines thérapeutiques

Biomarqueurs et développement de vaccins

Etat de l'art	▪ 4 ou 5 commercialisés avec des vaccins (ex: Erceptest de Roche) ▪ Roche et Merck : grand screening BM dans le cancer ▪ Sanofi-Pasteur: collaboration avec l'académique et achat d'une Biotech US (modélisation) ▪ FDA pro BM mais pour des BM très validés ▪ Identification de BM coûte cher (trop cher pour des Biotech) – Augmente coûts essais cliniques
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Mesurer l'efficacité des vaccins ▪ Prévoir l'efficacité chez un individu ▪ Prévoir la tolérance ★★★

France
- Manque de collaboration avec des spécialistes du diagnostic et entre académiques, Pharmas, Biotechs sur le long terme (diminuer les coûts)
- Plateformes d'immunomonitoring se mettent en place dans les hôpitaux

Biomarqueurs :
Détail de l'évaluation des approches transversales
Biomarqueurs - *associés aux immunothérapies allergéniques*



Biomarqueurs et développement d'immunothérapies allergéniques

Constat 2011	▪ Recherche de biomarqueurs représentatifs de l'efficacité du produit en cours ▪ Recherche de profils immunologiques pour identifier les candidats répondeurs à une thérapie
Potentiel à l'horizon 2025	▪ Fort potentiel ★★★

France
- Stade : Recherche

Sommaire

***À potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025**

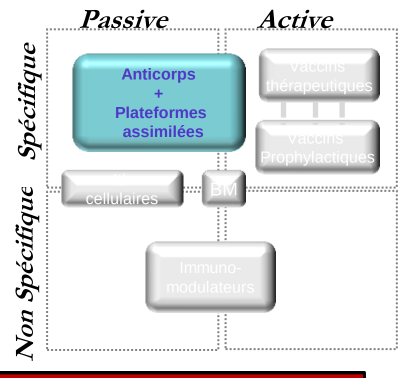


Identification de la présence de la France sur chaque approche technologique

- **Pour évaluer l'implication de la France sur les différentes approches technologiques, chaque KOL interrogé a identifié les approches sur lesquelles des entreprises françaises sont présentes**

- **Sur la base des classifications des approches technologiques de chaque domaine (voir section III), des entreprises françaises ont été sélectionnées à titre illustratif de chacune de ces approches technologiques**

Anticorps thérapeutiques :
Identification de la présence* de la France sur chaque approches technologiques

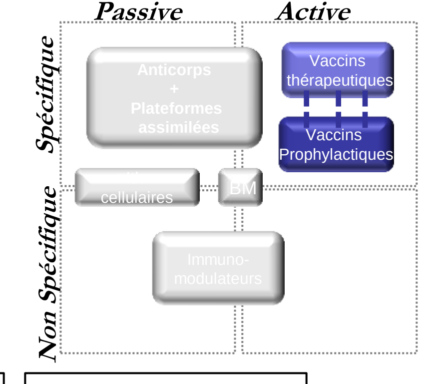


	Anticorps Entiers		Fragments Anticorps	Mimétiques
Cibles solubles et membranaires	**Anticorps Polyclonaux** LFB; Fab'entech	**Anticorps Monoclonaux seuls** Immutep; Plateformes PADAM ➢ Murins: IDD Biotech ➢ Chimériques ➢ Humanisés: Transgène; Pierre Fabre, LFB, Genzyme; Innate Pharma , B Cell Design ➢ Humains: Millegen, Vivalis	**Fragments seuls** ➢ Fc, ➢ Fab, ➢ FV	**Protéines *Scaffold* sur des charpentes non anticorps** Affilogic
	Oligoclonaux recombinés		**Fragments Couplés** ➢ Entre eux ➢ + PEG: Effimune ➢ + peptide ➢ + Récepteur: Sanofi ➢ +Toxine/+Enzyme ➢ + Radioélément ➢ + Nanotube de carbone / + aimant	
	Anticorps Conjugués ➢+ Cytotoxiques ➢+Toxine ou + Enzyme ➢+ Radioélément Pierre Fabre, Sanofi Cytune Pharma, Atlab Pharma, MABLife, Areva		**Domaines d'anticorps**	
	BioSimilaires - BioBetters LFB; Ciamed, Vivalis	**Bispécifique**	**Anticorps Miniaturisés**	
Cibles intracellulaires	**Intrabodies**			

* Exemples cités à titre illustratif seulement (non-exhaustif)

Légende : Sociétés Pharmaceutiques / Sociétés de Biotechnologies / Recherche Académique

Vaccins :
Identification de la présence* de la France sur chaque approches technologiques



Antigen-based

Vaccins basés sur des antigènes (dérivés ou non du patient)

Pathogène entier ou reconstitué (maladies infectieuses)

- Tué — Sanofi-Pasteur
- Vivant Atténué — Sanofi-Pasteur
- VLP (modifiée ou non)
  Recombinant — Epixis
- Reverse Genetics

Fragments immunogéniques

Utilisation Directe

- Protéine naturelle
- Protéine non naturelle
- Protéine conjuguée — Nokad, Neovacs, Innavirvax; Sanofi-Pasteur
- Peptide — Vaxon et Innavirvax

Utilisation Indirecte

- ADN seul ou lié à un véhicule — Transgène, Vectalys, Invectys
- ARN — Sanofi-Pasteur

Ac anti-Idiotypique

(mime Antigéne humain)

Approches transversales

- ▪Systèmes adjuvant — Wittycell, Immutep, Cytheris, Imaxio; CIML, Institut Pasteur et Curie
- ▪Systèmes de pénétration dans l'organisme ou de ciblage de cellules — Genticel

Cell-based

Vaccins basés sur des cellules (allogéniques ou autologues)

Cellules « malades »

(Autologues)

Académiques

- Modifiées
- Non modifiées

Cellules Présentant l'Antigène (ex: cellules dendritiques)

Theravectys

Académiques : Pr. Leclerc, Pr. Klatzmann, Pr. Zitvogel

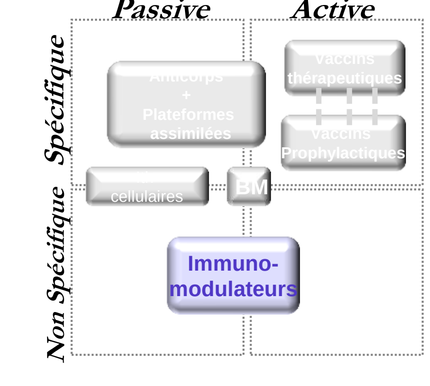
- Pulsées avec du lysat de tumeur
- Pulsées avec des protéines/ peptides
- Transfectées avec un virus

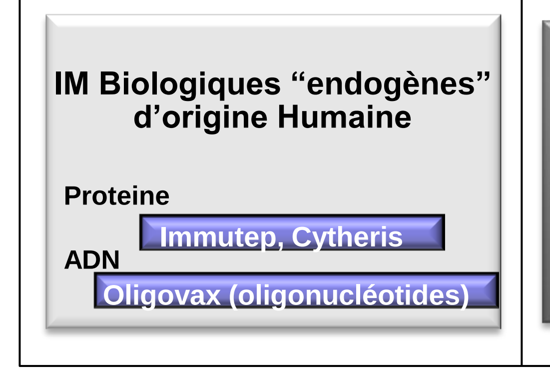
Légende :
- Sociétés Pharmaceutiques
- Sociétés de Biotechnologies
- Recherche Académique

* Exemples cités à titre illustratif seulement (non-exhaustif)

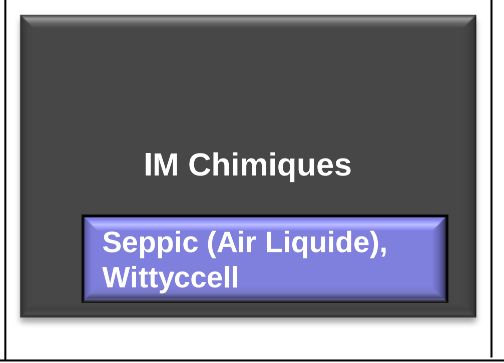
Immunomodulateurs :

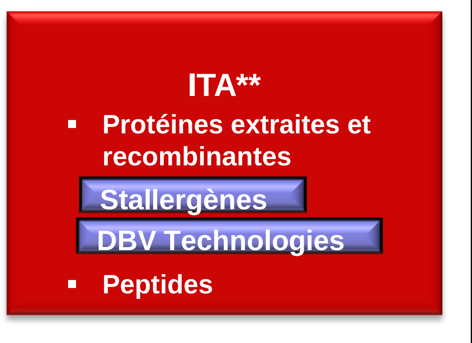
Identification de la présence* de la France sur chaque approches technologiques







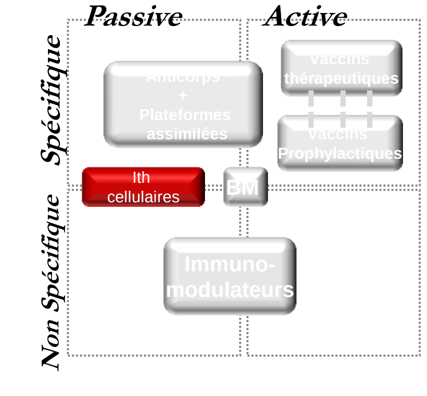


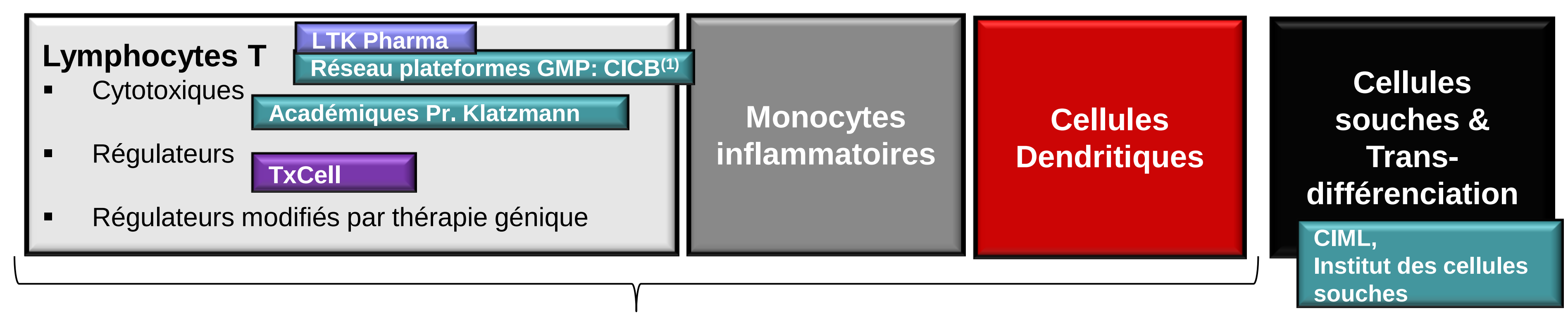


Sociétés Pharmaceutiques
Sociétés de Biotechnologies
Recherche Académique

* Exemples cités à titre illustratif seulement (non-exhaustif)
** ITA = Immunothérapie Allergénique

Immunothérapies cellulaires :
Identification de la présence* de la France sur chaque approches technologiques

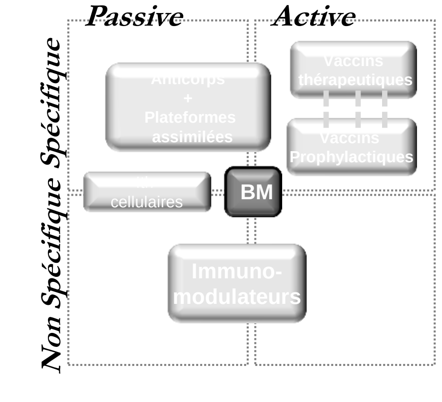


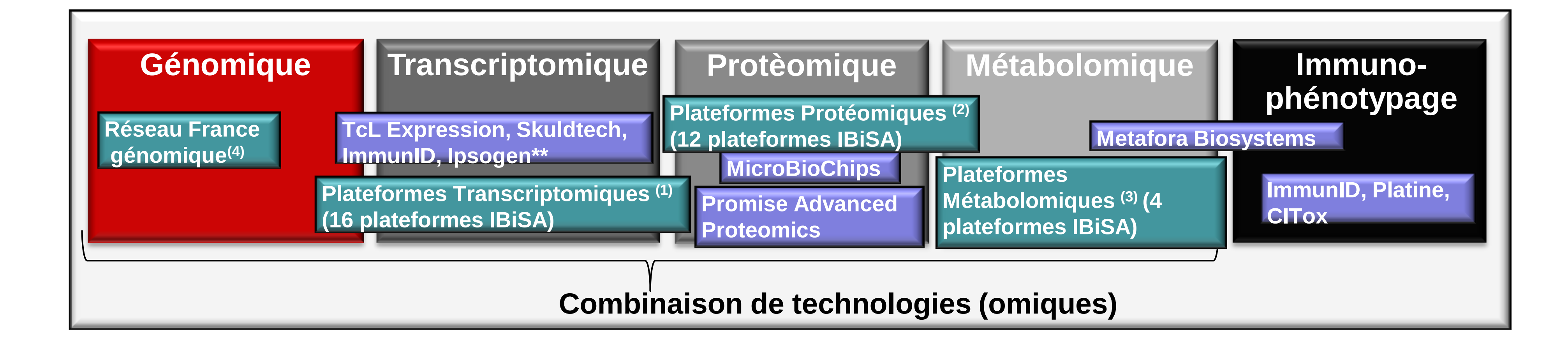


Sociétés Pharmaceutiques
Sociétés de Biotechnologies
Recherche Académique

* Exemples cités à titre illustratif seulement (non-exhaustif)
(1) CICB = Centre d'investigation clinique de biotechnologie (INSERM)

Biomarqueurs :
Identification de la présence* de la France sur chaque approches technologiques



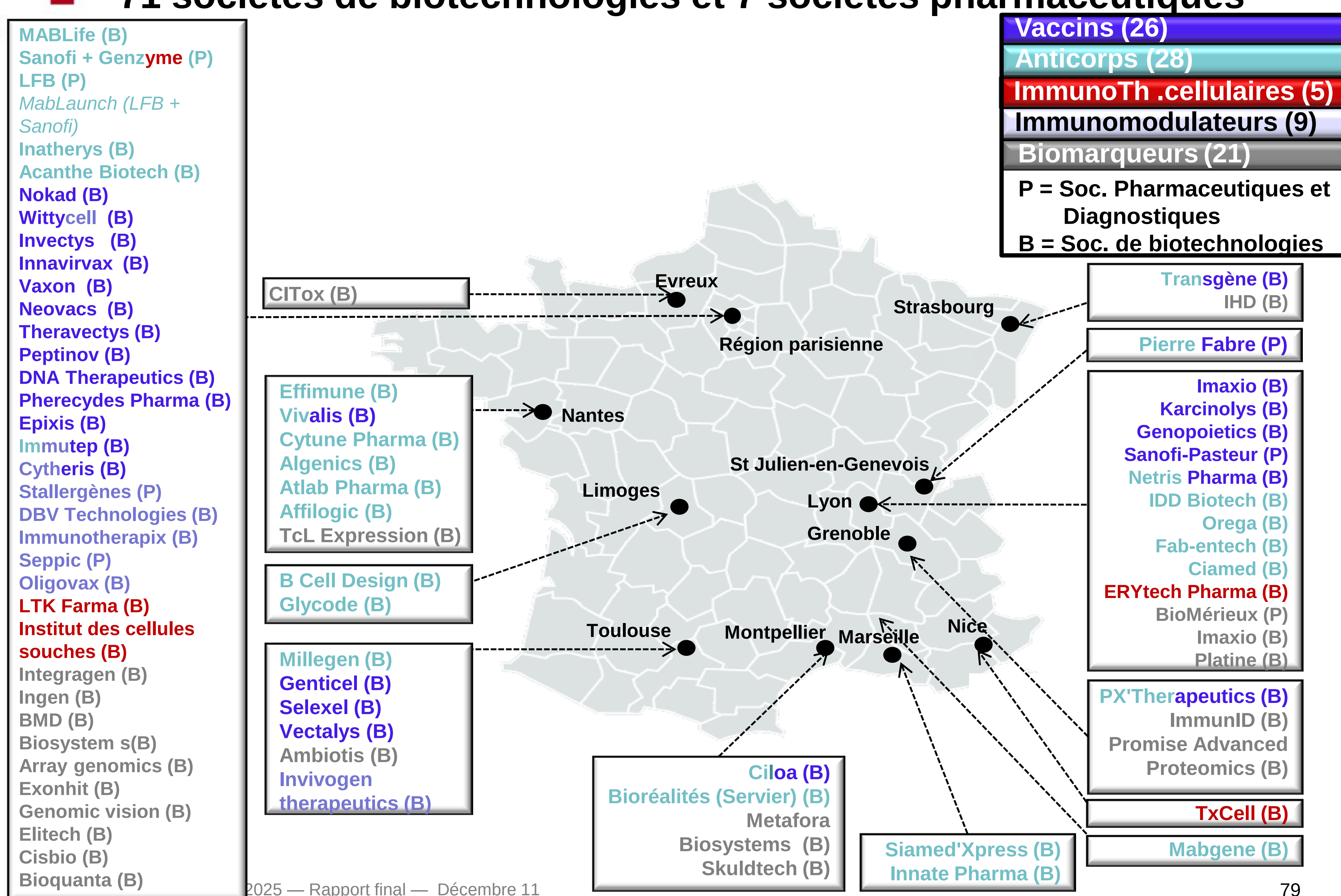


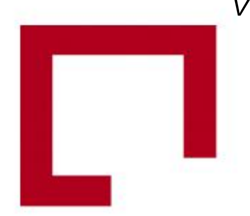
Sociétés Pharmaceutiques
Sociétés de Biotechnologies
Recherche Académique

(1) Plateformes Transcriptomiques : 5 certifiées ISO 9001 (Toulouse (2), Montpellier, Illkirch, Sofia-Antipolis)
(2) Plateformes Protéomiques : 5 certifiées ISO 9001(Montpellier, Rennes, Mont-Saint-Aignan, Toulouse, Strasbourg)
(3) Plateformes Métabolomiques : Clermont-Ferrand, Bordeaux, Gif-sur-Yvette, Toulouse
(4) 2 centres nationaux (CNS-Centre National de Séquençage et CNG-Centre National de Génotypage) et 7 plateformes locales

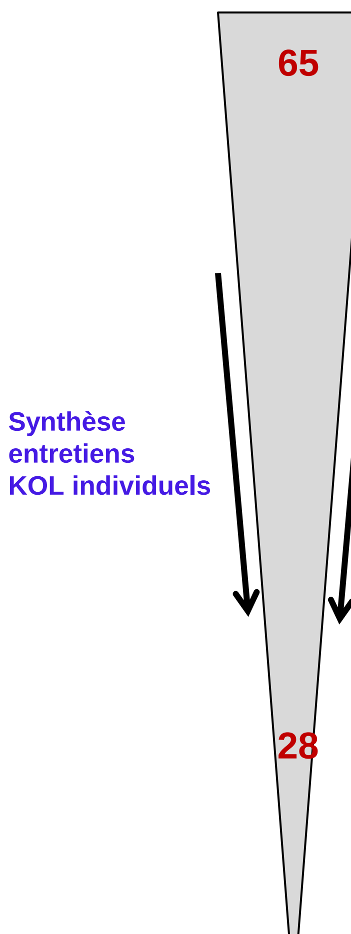
*** Exemples cités à titre illustratif seulement (non-exhaustif)**
**** Acquis par Qiagen en juin 2011**

Cartographie de l'immunothérapie en France : 71 sociétés de biotechnologies et 7 sociétés pharmaceutiques





Identification des opportunités pour la France à l'horizon 2025 en fonction du potentiel des approches technologiques et de la présence de la France



- **Grâce aux interviews KOL, le potentiel de chacune des 65 approches technologiques a été évalué**
  - 28 approches technologiques pour le domaine anticorps thérapeutiques
  - 16 approches technologiques pour le domaine vaccins
  - 10 approches technologiques pour le domaine immunomodulateurs
  - 6 approches technologiques pour le domaine immunothérapies cellulaires
  - 5 approches technologiques pour le domaine biomarqueurs

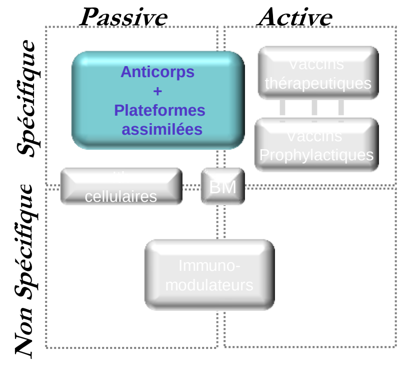
- **Le potentiel des approches à l'horizon 2025 a été regardé ainsi que la présence de la France, afin de déterminer les approches technologiques représentant une opportunité pour la France. Les approches technologiques ont été sélectionnées selon les critères suivants :**
  - Celles présentant un potentiel « très prometteur» à l'horizon 2025 que la France soit présente ou non
  - Celles présentant un potentiel « moyennement prometteur » ou « peu prometteur» à l'horizon 2025 lorsque la France est présente

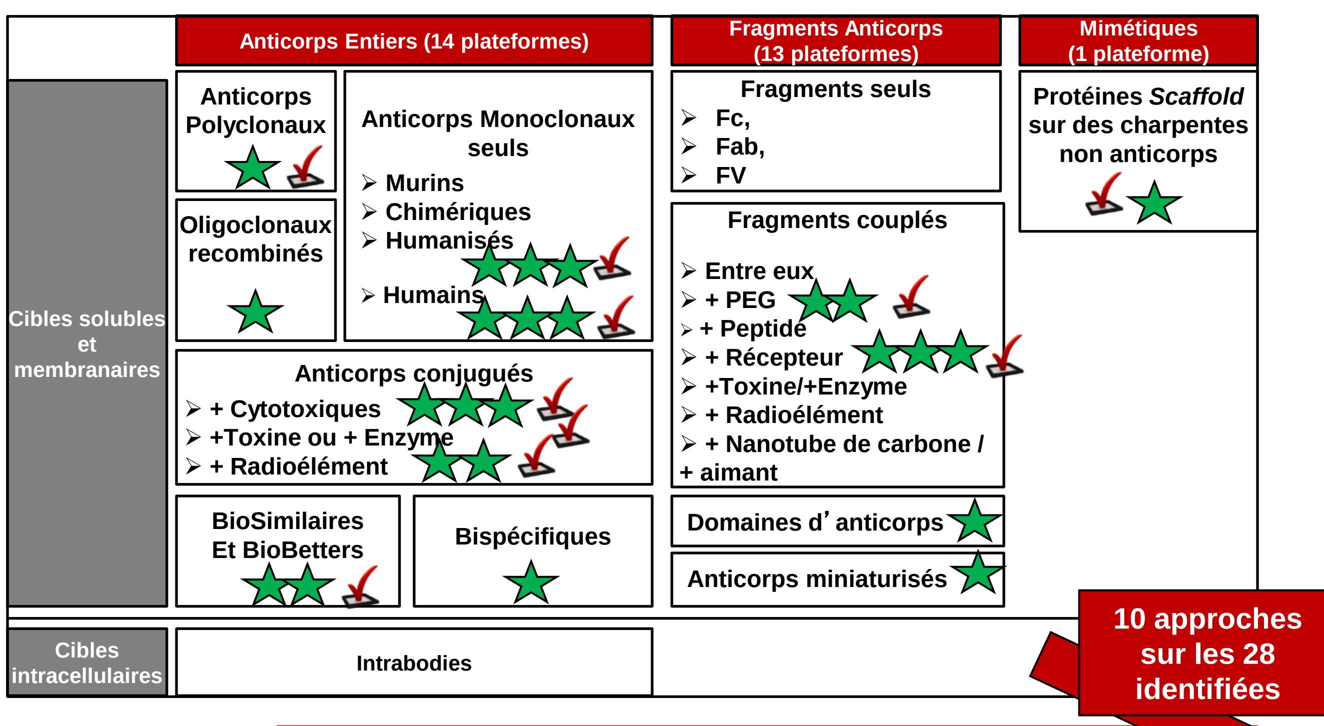
- **Cette sélection a permis d'identifier 28 approches technologiques (parmi les 65) représentant une opportunité pour la France à l'horizon 2025**



Anticorps thérapeutiques :
Identification des opportunités pour la France à l'horizon 2025

10 approches technologiques sur les 28 identifiées





Critères de sélection des opportunités pour la France :

1. Les approches technologiques « très prometteuses» à l'horizon 2025, que la France soit présente ou non sur ses plateformes
2. Les approches technologiques « moyennement prometteuses» ou « peu prometteuses» à l'horizon 2025 mais sur lesquelles la France est présente



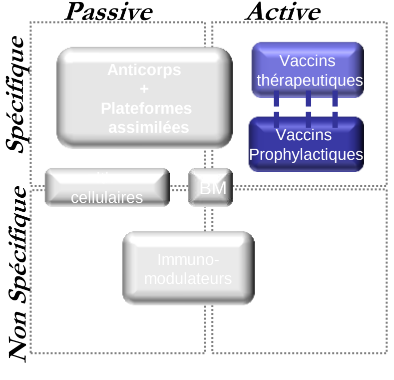
Approches technologiques prometteuses à considérer

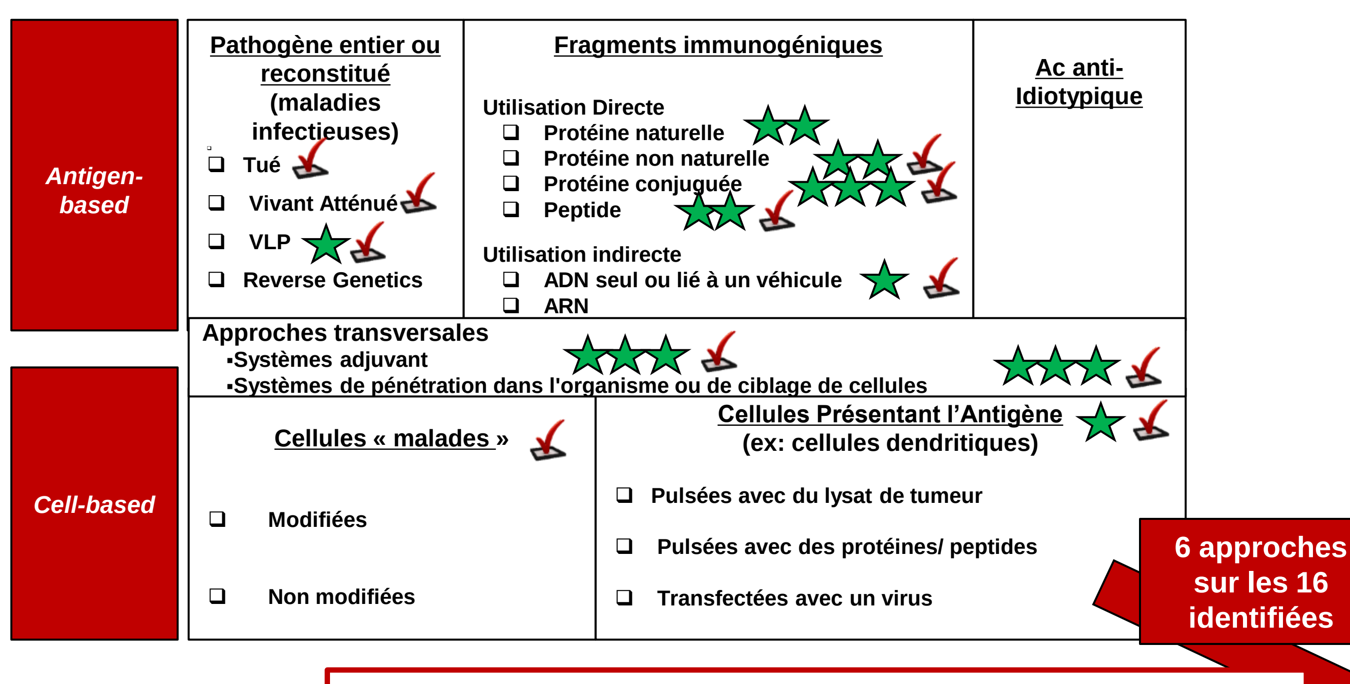
Approches technologiques Anticorps	Potentiel à 2025	Présence de la France
mAbs entiers humains et humanisés	★★★	✓
mAbs entiers + Cytotoxique	★★★	✓
mAbs entiers + Radioélément	★★	✓
Biosimilaires/ Biobetters	★★	✓
Fragments + PEG	★★	✓
Fragment Fc + Récepteur	★★★	✓
Oligoclonaux recombinés	★	✓
Scaffold	★	✓

Vaccins :

Identification des opportunités pour la France à l'horizon 2025

6 approches technologiques sur les 16 identifiées





Approches technologiques prometteuses à considérer

Approches technologiques Vaccins	Potentiel à 2025	Présence de la France
Fragments Immunogéniques (4)*	★ à ★★★	✓
Vecteurs**	★★★	✓
VLP	★	✓

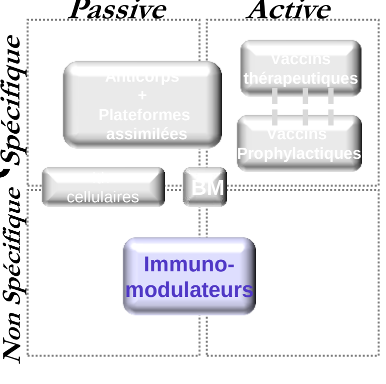
Critères de sélection des opportunités pour la France :

1. Les approches technologiques « très prometteuses» à l'horizon 2025, que la France soit présente ou non sur ses plateformes
2. Les approches technologiques « moyennement prometteuses» ou « peu prometteuses» à l'horizon 2025 mais sur lesquelles la France est présente

✓ = Présence de la France sans leadership
✓✓ = Présence de la France avec leadership

* Fragments immunogèniques = protéine naturelle, protéine non naturelle, protéine conjuguée, peptide et ADN
** Vecteurs = Systèmes de pénétration dans l'organisme

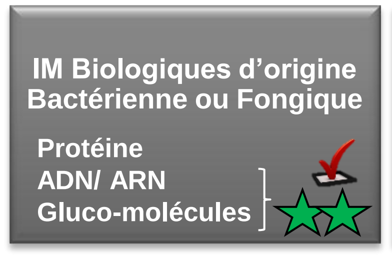
Immunomodulateurs :
Identification des opportunités pour la France à l'horizon 2025
5 approches technologiques sur les 10 identifiées



IM Biologiques "endogènes" d'origine Humaine



Proteine
ADN







5 approches sur les 10 identifiées

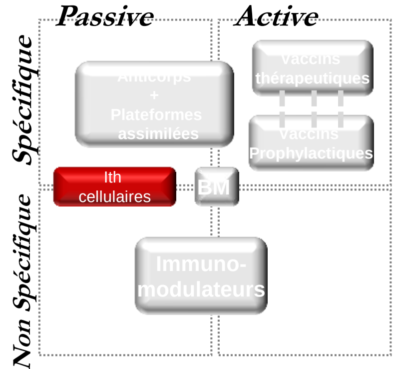
Critères de sélection des opportunités pour la France :
1. Les approches technologiques « très prometteuses» à l'horizon 2025, que la France soit présente ou non sur ses plateformes
2. Les approches technologiques « moyennement prometteuses» ou « peu prometteuses» à l'horizon 2025 mais sur lesquelles la France est présente

Approches technologiques prometteuses à considérer

Approches technologiques Immunomodulateurs	Potentiel à 2025	Présence de la France
Protéines d'origine humaine	★★★	✓
ARN avec vecteurs fonctionnels	★★	✓
ADN et glyco-molécules microbiennes	★★	✓
IM chimiques	★★★	✓
ITA: Protéines	★★★	✓

✓ **= Présence de la France sans leadership**
✓✓ **= Présence de la France avec leadership**

**** ITA = Immunothérapie Allergénique**



Immunothérapies cellulaires :
Identification des opportunités pour la France à l'horizon 2025

3 approches technologiques sur les 6 identifiées

Transfert de Lymphocytes T
- Cytotoxiques ★★ ✓
- Régulateurs ★★ ✓
- Régulateurs modifiés par thérapie génique

Transfert de Monocytes inflammatoires

Transfert de Cellules Dendritiques

Cellules souches & Trans-différenciation ★ ✓

3 approches sur les 6 identifiées

Critères de sélection des opportunités pour la France :
1. Les approches technologiques « très prometteuses» à l'horizon 2025, que la France soit présente ou non sur ses plateformes
2. Les approches technologiques « moyennement prometteuses» ou « peu prometteuses» à l'horizon 2025 mais sur lesquelles la France est présente

Approches technologiques prometteuses à considérer

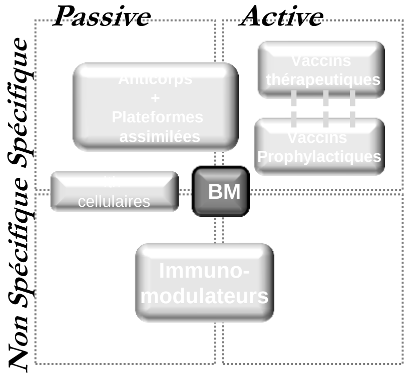
Approches technologiques Th. Cellulaires	Potentiel à 2025	Présence de la France
Lymphocytes T Cytotoxiques	★★	✓
Lymphocytes T Régulateurs	★★	✓
Cellules souches	★	✓

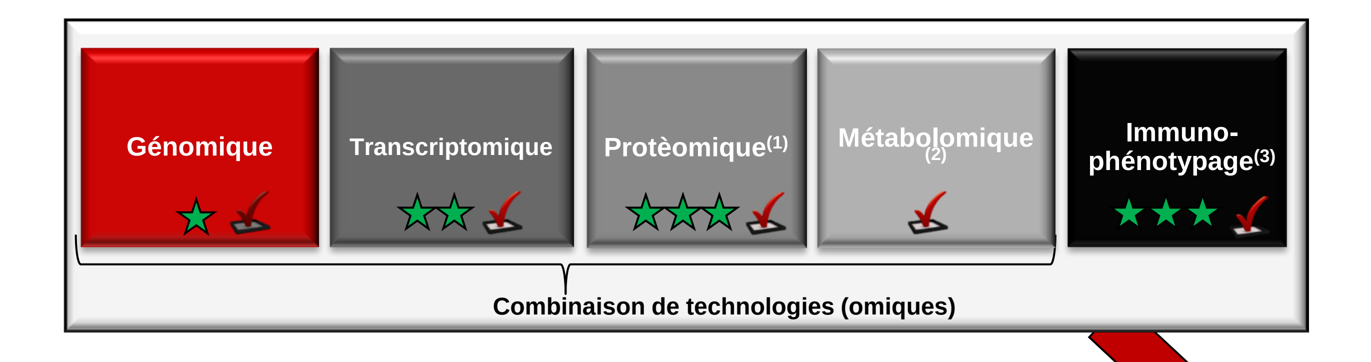
+ Autres cellules à identifier comme intéressantes



Biomarqueurs :
Identification des opportunités pour la France à l'horizon 2025

3 approches technologiques sur les 5 identifiées





4 approches sur les 5 identifiées

Critères de sélection des opportunités pour la France :

1. Les approches technologiques « très prometteuses» à l'horizon 2025, que la France soit présente ou non sur ses plateformes
2. Les approches technologiques « moyennement prometteuses» ou « peu prometteuses» à l'horizon 2025 mais sur lesquelles la France est présente

Plateformes *omiques* prometteuses à considérer

Approches d'identification Biomarqueurs	Potentiel à 2025	Présence de la France
Génomique	★	✓
Protéomique	★★★	✓
Transcriptomique	★★	✓
Immuno-phénotypage	★★★	✓

✓ = Présence de la France sans leadership
✓✓ = Présence de la France avec leadership

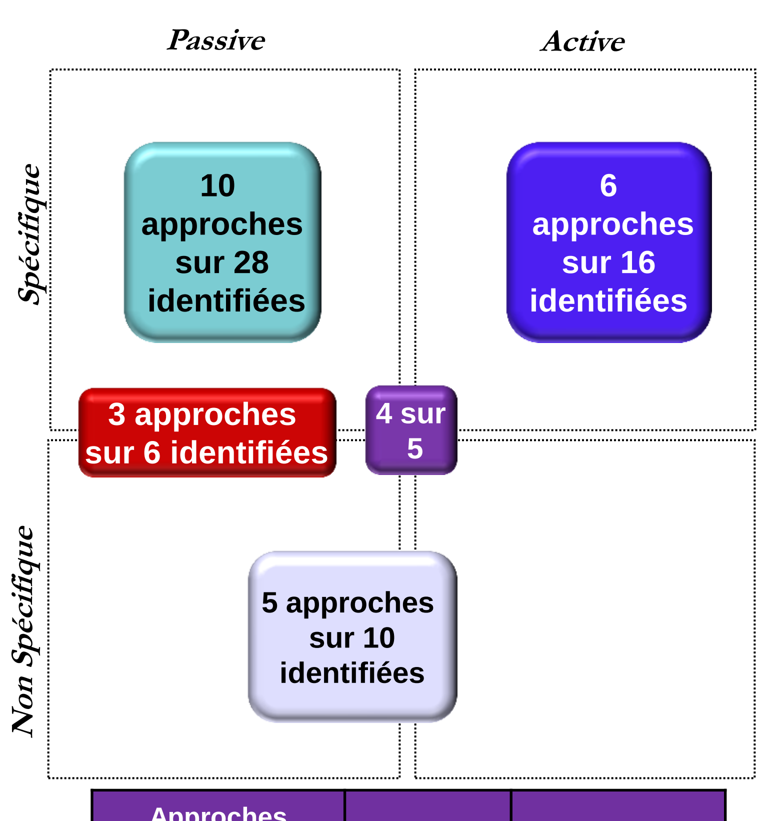
(1) Comprend la Glycomique
(2) Inclus les équipes travaillant sur la spectrométrie de masse et la RMN
(3) Identification de biomarqueurs cellulaires



Bilan des approches à considérer pour soutien préférentiel afin de renforcer le positionnement de la France à l'horizon 2025

28 approches technologiques à considérer sur les 65 identifiées

Approches technologiques **Anticorps Thérapeutiques**	Potentiel 2025	Présence de la France
mAbs entiers humains et humanisés	★★★	✓
mAbs entiers + Cytotoxique	★★★	✓
mAbs entiers + Radioélément	★★	✓
Biosimilaires/ Biobetters	★★	✓
Fragments + PEG	★★	✓
Fragment Fc + Récepteur	★★★	✓
Oligoclonaux recombinés	★	✓
Scaffold	★	✓



Approches technologiques **Vaccins**	Potentiel à 2025	Présence de la France
Fragments Immunogéniques (4)	★ à ★★★	✓
Vecteurs	★★★	✓
VLP	★	✓

Approches technologiques **Immuno modulateurs**	Potentiel à 2025	Présence de la France
Protéines d'origine humaine	★★★	✓
ARN avec vecteurs fonctionnels	★★	✓
ADN et glyco-molécules microbiennes	★★	✓
IM chimiques	★★★	✓
ITA: Protéines	★★★	✓

Approches technologiques **Thérapies Cellulaires**	Potentiel à 2025	Présence de la France
Lymphocytes T Cytotoxiques	★★	✓
Lymphocytes T Régulateurs	★★	✓
Cellules souches	★	✓

Approches technologiques Biomarqueurs	Potentiel à 2025	Présence de la France
Génomique	★	✓
Protéomique	★★★	✓
Transcriptomique	★★	✓
Immuno-phénotypage	★★★	✓



Sommaire

**** À potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l'horizon 2025***



Sélection des approches à soutenir afin de renforcer le positionnement de la France à l'horizon 2025

- **Afin de restreindre à 15 le nombre d'approches technologiques à considérer pour soutien préférentiel le Comité Expert de l'étude a été interrogé**

- **Après discussion autour des 28 plateformes identifiées, comme à considérer à l'issue des entretiens de phase 2, les membres du Comité Expert ont sélectionné les 15 approches à considérer préférentiellement pour renforcer le positionnement de la France à l'horizon 2025**

- **Membres du Comité Expert :**

Nom	Fonction	Société/ Institution
Pierre Van Depapeliere	VP Développement Clinique	Neovacs
Tristan Rousselle *représenté par Stephanie Blanchin*	PDG	PX-therapeutics
Jean-François Prost	Directeur des Opérations Scientifiques et médicales	LFB
Chahra Louafi	Directeur d'investissement	CDC Entreprises
Anne Goubier	Directeur Département Immunologie	Genticel
Joël Crouzet	PDG	Innavirvax
Jean-Yves Bonnefoy	VP R&D	Transgène
Alain Beck	Directeur Département Physico-Chimie	Pierre Fabre
Pascale Altier	Responsable de la Valorisation	Institut Pasteur



Approches à préconiser afin de renforcer le positionnement de la France à l'horizon 2025

Rappel du processus de sélection

Synthèse Recherche Bibliographique + 53 entretiens KOL individuels

➢ **Niveau Monde**

65

1. Identification de **65 approches technologiques au niveau mondial** pour l'ensemble des 5 domaines de l'immunothérapie considérés :
   - 28 approches technologiques d'anticorps
   - 16 approches technologiques de vaccins
   - 10 approches technologiques d'immunomodulateurs
   - 6 approches technologiques d'immunothérapies cellulaires
   - 5 approches technologiques de biomarqueurs

Synthèse 53 entretiens KOL individuels

➢ **Niveau Monde**

28

2. Sélection **de 28 approches technologiques à considérer pour la France** avec les critères suivants :
   - Les approches technologiques identifiées par les KOL interrogés comme « très prometteuses» (★★★) à l'horizon 2025
   - Les approches technologiques identifiées par les KOL interrogés comme « moyennement prometteuses» (★★) ou « peu prometteuses» (★) à l'horizon 2025 mais sur lesquelles la France est présente voire leader (✓ ou ✓✓)

Synthèse entretiens collectifs

➢ **Niveau France**

15

3. Identification de **15 approches technologiques représentant une réelle opportunité pour la France**
   - Sélection par le Comité Expert de l'étude (par vote de chacun des membres, suite à des discussions collectives)

*** Incluant les biomarqueurs**



Nous avons identifié comme prioritaires 15 approches technologiques où la France est présente sans leadership

Approches technologiques **Anticorps thérapeutiques**	Potentiel 2025	Leadership de la France
mAbs entiers humains et humanisés	★★★	Non
mAbs entiers + Cytotoxique	★★★	Non
mAbs entiers + Radioélément	★★	Non
Fragments + PEG	★★	Non

Approches technologiques **Immunothérapies Cellulaires**	Potentiel 2025	Leadership de la France
Lymphocytes T Régulateurs	★★	Non
Cellules souches	★	Non

Passive / *Active* — *Spécifique* / *Non Spécifique*

- Passive, Spécifique : 4 approches sur 28 identifiées
- Active, Spécifique : 5 approches sur 16 identifiées
- 2 approches sur 6 identifiées
- 2 sur 5
- Non Spécifique : 2 approches sur 10 identifiées

Approches technologiques **Vaccins**	Potentiel 2025	Leadership de la France
Fragments Immunogéniques (4)	★ à ★★★	Non
Vecteurs	★★★	Non

Approches technologiques **Immuno modulateurs**	Potentiel 2025	Leadership de la France
Protéines d'origine humaine	★★★	Non
ITA*: Protéines	★★★	Non

Approches d'identification **Biomarqueurs**	Potentiel 2025	Leadership de la France
Protéomique	★★★	Non
Immnuo-phénotypage	★★★	Non

*** Immunothérapie Allergéniques**



Identification des recommandations pour aider le développement des approches technologiques prioritaires

- **15 approches technologiques sont à considérer prioritairement pour renforcer l'immunothérapie en France à l'horizon 2025**

- **Afin d'envisager des recommandations pour aider le développement des 15 approches technologiques, nous avons établi la liste des atouts et faiblesses de la France pour les différents maillons de la chaine de valeur de l'innovation. En parallèle, les initiatives actuelles (gouvernementales ou autres) visant à renforcer ces mêmes maillons ont été recensées**

- **Le Comité Expert de l'étude a formulé des recommandations pour favoriser le développement de l'immunothérapie en France à l'horizon 2025. Ces recommandations s'appuient sur des mesures, qui accéléreront le développement des 15 approches technologiques prioritaires, sélectionnées au cours de la présente étude**

Malgré de nombreux atouts, la France a encore des défis sur la chaine de valeur de l'innovation en immunothérapie

Atouts	Chaine de valeur de l'innovation	Faiblesses
1. Atouts au stade académique/ bon niveau (surtout oncologie) 2. Recherche sur la physiopathologie (peu sur des nouvelles technologies) 3. GDR* CNRS – permet discussion entre experts 4. LABEX 5. Table ronde de Gien – collaboration	Recherche Académique	1. Perte de visibilité à l'échelon international 2. Lacunes dans la formation initiale en Biotech 3. Manque visibilité des ITMO 4. Mauvaise connaissance de la part des académiques des besoins des industriels
1. Pôles de compétitivité (plus ou moins en avance selon région) 2. Instituts Carnot 3. SATT	Transfert technologique	1. Gap : Passage Académiques vers Industriels
1. FSI*** => aide à établir la « pérennité » de certaines entreprises (e.g. Vivalis, Innate Pharma)	Biotech Financement Pharma	1. Limites importantes au niveau des fonds d'amorçage 2. De nombreux projets sont stoppés avant la phase 1 faute de fonds 3. Manque de communication sur les opportunités/ forces de la France 4. Manque d'informations sur taille des marchés dans immunothérapies (investisseurs)
1. Quelques plateformes de tests *in vitro* et *in vivo* pour la validation d'anticorps 2. Clinique de la souris (Strasbourg) – Capacité de gestion des modèles animaux 3. Une plateforme d'étude sur primates à Nantes (faible au niveau international)	Préclinique	1. Manque de CRO pour études précliniques (ex: en maladies infectieuses) 2. Manque de modèles animaux 3. Immunomonitoring – difficulté pour trouver prestataires
1. Quelques sociétés + plateformes mutualisées (protéines recombinantes) 2. EASE : formation de personnels qualifiés	Industrialisation Lots Cliniques	1. Sociétés capables de produire des lots cliniques ne sont pas assez visibles, manquent de maturité et de preuves de succès
1. Efficace en Hémato-Oncologie 2. CIC** Vaccinologie : A renforcer 3. CENGEPS (centre national de gestion des essais de produits de santé)	Etudes Cliniques	1. Mauvais fonctionnement au niveau recrutement de patients 2. Difficulté de faire des essais de phase 1 et 2 en France (seuil d'exigence plus élevé en termes de sécurité virale) 3. Biopharmacie, Ressource Biologique, Biologie Structurale, Immuno-toxicité, biomarqueurs 4. Pas de plateformes de vaccinologie 5. Problème de perception sociétale négative des vaccins/adjuvants
1. Peu d'innovation en Bioproduction (Sauf Vivalis, Mabgene) 2. Les sociétés pharmaceutiques ont leurs propres unités de production	Production à visée commerciale	1. Pas de production à grande échelle à façon

*Groupe de recherche, ** Centre d'Investigation Clinique

Bilan général des initiatives de la France pour l'innovation - 2011

Spécifique à l'immunothérapie
Non spécifique à l'immunothérapie

Chaine de valeur de l'innovation

- Recherche Académique
- Transfert technologique
- Biotech / Pharma
- Préclinique
- Industrialisation / Lots Cliniques
- Etudes Cliniques
- Production à visée commerciale

- Loi Allègre du 12 juillet 1999*
- SATT (Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologie) => 5 SATT :
  - Conectus Alsace,
  - Ludtech Ile de France,
  - SATT Midi-Pyrénées,
  - Ile-de France Innav
  - SATT Paca-Corse
- IHU (Institut Hospitalo-Universitaire) : financement par le Grand emprunt pour rassembler recherche, enseignement, soins et transfert de technologie. IHU : Imagine, PoImit, A-ICM.
- IRT (Institut de Recherche Technologique) Lyon Biotech sur l'infectiologie regroupant Biomérieux, Sanofi, Danone, Pasteur + Institut Pasteur, INSERM, CEA, CNRS, INRIA + 50 PME
  INSERM Transfert
- MATWIN (cancéropôle GSO) (matur. technol.)

- Statut Jeune entreprise innovante (JEI)
- OSEO
- FSI (fonds initiés par les pouvoirs publics)
- Crédit d'Impôt recherche (CIR)
- Appels à projet ANR
- Société unipersonnelle d'investissement à risque (SUIR)

- Plateforme Platine (LyonBiopole – prestation Immuno-monitoring)
- INCa : soutien aux plateformes hospitalières de détection de biomarqueurs + Label SIRIC
- ECRIN : Faciliter recherche clinique au niveau EU
- IRT : Plateforme de Bioproduction

- ITMO (Instituts thématiques Multi-organismes) en Immunologie, hématologie, pneumologie
- 21 PRES (Pole de Recherche et d'Enseignement Supérieur) pour l'accélération des regroupements universitaires => donner une meilleure visibilité internationale à la recherche Française.
- CIML (Centre Immunologie Marseille-Luminy)
- PHENOMIN, PHENOMIX, FRISBI (Investissement d'avenir - Réseaux Nationaux de plateformes)
- LABEX**: MabImprove, Immuno-Oncologie

- Pôles de compétitivité (Medicen, LyonBioPole, Antlanpole Biothérapie, CanerBioSanté, Alsace BioValley)
- FUI (Fonds Unique Interministériel)

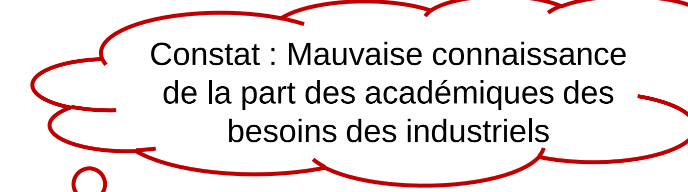
- Axenis (modèle de souris)
- LyonBiopole : Plateforme Platine (prestation d'Immuno-monitoring) => Création de Platine Pharma Service et AcCInov (Plateforme d'Innovation)
- IBiSA (infrastructures mutualisées sur toute la France – transcriptomique, protéomique, métabolomique et modèles souris)
- Plateforme d'immunophénomique (modèle de souris)
- Plateforme structurale (RX, Mass Spec, RMN, SAXS…)
- Démonstrateurs Préindustriels (Invest. d'avenir)

- EASE : Centre de formation dédié aux métiers de la production en salle blanche (Alsace)
- PX-Therapeutics, Mabgene, Genethon bioprod, TxCell, Vivalis, Centre Bioprod Genopole
- MabLaunch (Sanofi et LFB)
- Plateformes des industriels non utilisables en externe (Merck Serono, Transgène, LFB (Mabgéne), GSK, Novartis, Sanofi-Pasteur, Pierre Fabre…)
- LyonBiopôle : BioMatools (fournisseurs producteurs)
- Plateformes mutualisées de production de protéines recombinantes (Lyon, Tours, Nantes, Montpellier, Evry...)
- ITC Hôpitaux (production cellules thérapeutiques)

* Permettre aux chercheurs publics d'être davantage associés aux opérations industrielles de valorisation de leurs innovations
** Laboratoire d'excellence



Recommandations pour transformer les plateformes prioritaires en atouts pour la France
Recherche Académique



Quoi ? (Objectif)	Comment ? (Moyens)	Qui ? (Intervenants)
• Créer un continuum de création de valeur entre Académiques et Industriels pour permettre aux Académiques de mieux comprendre les attentes des industriels en termes de type d'expériences/ essais et de résultats amonts	• Ouvrir une ligne de communication plus fluide entre les académiques et les industriels visant une optimisation du processus de valorisation amont	• Implication des ITMO et des Pôles de compétitivité • AVIESAN*/ ARIIS** pour optimiser la valorisation de projet • Anticorps : GDR CNRS 3260 ACCITH = Anticorps et Ciblages Thérapeutiques = 100 labos publics/privés) Pr H. Watier, Tours/ Labex anticorps

Chaine de valeur de l'innovation

- **Recherche Académique**
- Transfert technologique
- Biotech Financement Pharma
- Préclinique
- Industrialisation
- Lots Cliniques
- Etudes Cliniques
- Production à visée commerciale

*** Alliance pour les sciences de la vie et de la santé**
**** Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé**



Recommandations pour transformer les plateformes prioritaires en atouts pour la France

Transfert Technologique

Chaine de valeur de l'innovation

- Recherche Académique
- **Transfert technologique**
- Biotech Financement Pharma
- Préclinique
- Industrialisation
- Lots Cliniques
- Etudes Cliniques
- Production à visée commerciale

Constat : Processus de transfert technologique inefficace impliquant la multipropriété intellectuelle

Quoi ? (Objectif)	**Comment ?** (Moyens)	**Qui ?** (Intervenants)
• Faciliter et accélérer le transfert de technologie entre Académiques et Industriels* en immunothérapie	• Créer des équipes de transfert technologique avec de l'expertise dans le domaine de l'immunothérapie	• SATT • CVT (Consortium de Valorisation Thématique) – Covalliance

*** Sociétés de Biotechnologie et Pharmaceutiques**

Recommandations pour transformer les plateformes prioritaires en atouts pour la France

Financement

Constat : Méconnaissance des forces de la France en immunothérapie et communication inefficace sur les opportunités d'investissement

Quoi ? (Objectif)	Comment ? (Moyens)	Qui ? (Intervenants)
• Faciliter le financement en Immunothérapie pour permettre à des Biotechs d'émerger en France • Mieux communiquer sur l'intérêt du développement des anticorps en pleine phase linéaire de développement (versus le développement de nouvelles approches thérapeutiques plus risquées)	• Mieux documenter les atouts de la France pour les investisseurs (Ex: étude « Immunothérapie 2025 »)	• LEEM Biotech • Acteurs gouvernementaux
• Encourager l'émergence de projets en immunothérapie pour qu'ils deviennent suffisamment mûrs pour le financement privé	• Création de programmes ANR ciblés Immunothérapie (utile au moment de la maturation du projet) • Mettre en place des plateformes relais pour accélérer la création de valeur des projets académiques (Ex: Phage Display) • Encourager les rapprochements industriels • Stimuler l'accession aux programmes européens	• ANR • FUI • Programmes Européens

Constat : Faible émergence de Biotechs en immunothérapie en France

Chaine de valeur de l'innovation

- Recherche Académique
- Transfert technologique
- **Biotech Financement Pharma**
- Préclinique
- Industrialisation
- Lots Cliniques
- Etudes Cliniques
- Production à visée commerciale

Recommandations pour transformer les plateformes prioritaires en atouts pour la France

Préclinique

Constat : Manque de modèles animaux adaptés au développement d'immunothérapies humaines

Constat : Manque de CRO pour études précliniques

Quoi ? (Objectif)	Comment ? (Moyens)	Qui ? (Intervenants)
• Développer de nouveaux modèles animaux efficaces (problématiques de spécificité d'espèce, transgénèse, humanisation des souris) • Créer en France un réseau de structures permettant la réalisation d'études précliniques sur des modèles animaux adaptés	• Encourager le développement de nouveaux modèles animaux • Développer des plateformes collaboratives sur les modèles animaux (+ modèles *ex vivo*) • Développement des plateformes structurales (OptimAbs, LyonBiopole/Alsace Biovalley, Synchrotron (ESRF/EMBL, Soleil), Novalix…)	• Appels d'offre type IMI • Utilisation d'anciens sites industriels (ex: Biocitech) • Allouer des sommes à des projets collaboratifs
• Améliorer l'accès à des infrastructures d'immunomonitoring en France	• Développer des plateformes d'immunomonitoring en mettant en commun les compétences des acteurs du domaine	

Constat : Immunomonitoring – difficultés pour trouver des prestataires

Constat : Clinique de la souris à Strasbourg

Chaine de valeur de l'innovation

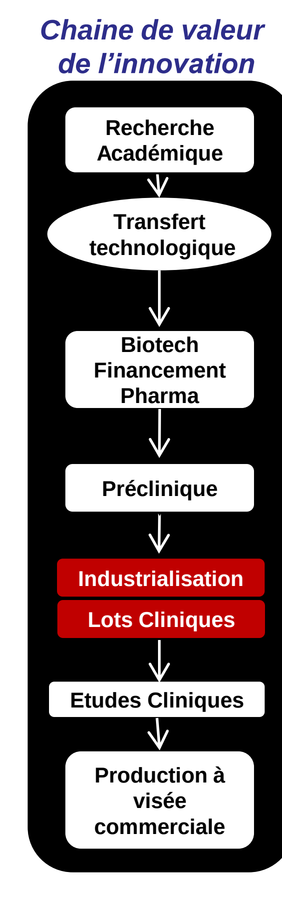
- Recherche Académique
- Transfert technologique
- Biotech Financement Pharma
- **Préclinique**
- Industrialisation
- Lots Cliniques
- Etudes Cliniques
- Production à visée commerciale

Recommandations pour transformer les plateformes prioritaires en atouts pour la France

Production lots cliniques

Constat : Peu de CMO en France, et elles ne sont pas assez visibles, manquent de maturité et de track record

Quoi ? (Objectif)	**Comment ?** (Moyens)	**Qui ?** (Intervenants)
• Améliorer la visibilité des sociétés françaises de production de lots cliniques • Garantir la production avec des standards de qualité • Accélérer l'émergence d'un ou deux CMO phares en France	• Motiver et sensibiliser les Biotechs françaises (et leurs investisseurs) à faire produire les lots cliniques en France • Parrainages des sociétés de production par des Big Pharmas pour améliorer leurs crédibilité - liens par les aires thérapeutiques d'intérêt • Utilisation des Pôles de Compétitivité comme vitrine des sociétés (« usines à projets LyonBiopole ») • Se focaliser sur la biopoduction innovante, la biologie de système, la thérapie cellulaire	• Biotech françaises, VC français • Big Pharmas • Instances gérant les financements OSEO, FUI … • Commission Européenne



Recommandations pour transformer les plateformes prioritaires en atouts pour la France

Etudes cliniques

Constat : Pas de plateformes cliniques de vaccinologie

Quoi ? (Objectif)	**Comment ?** (Moyens)	**Qui ?** (Intervenants)
• Améliorer le recrutement de patients en France pour la réalisation d'essais cliniques (particulièrement pour les vaccins prophylactiques et les immunothérapies ciblées)	• Encourager les médecins à faire de la recherche clinique ou créer une filière spécifique en recherche clinique pour les médecins • Vaccins Prophylactiques : Créer une plateforme clinique de vaccinologie (centre de cohorte pour la vaccination)	• Se calquer sur l'initiative « Julius Center » aux Pays-bas • Apprendre des structures hospitalières et CRO en Hémato-Oncologie

Constat : Problème de recrutement de patients du à une perception sociétale négative des vaccins prophylactiques (adjuvants)

Recommandations pour transformer les plateformes prioritaires en atouts pour la France

Production à visée commerciale

Constat : Peu d'innovation en Bioproduction

Quoi ? (Objectif)	Comment ? (Moyens)	Qui ? (Intervenants)
• Développer en France de l'innovation en Bioproduction - Positionner la France à l'avant-garde des process de production de thérapies cellulaires afin de lui conférer un avantage compétitif à l'échelle mondiale	• Mettre accent sur la thérapie cellulaire - Créer une structure centralisée et qualifiée (GMP) - Qualifier les cellules utilisées grâce à des systèmes de validation (mis en place par des industriels) • Reprendre les recommandations du rapport filière « industries de santé » sur la thérapie cellulaire • Développer des CMO collaboratives regroupant des industriels en thérapie cellulaire afin de répondre aux nouvelles régulations GMP	• Comité stratégique de filière « industries de santé » • Industriels en thérapie cellulaire • Soutenir financièrement les sociétés de biotechs industrielles en capital (FSI, Innobio,..) • Favoriser les aides ou contrats privés (OSEO,pacte PME..) • Faire connaitre les acteurs de bioproduction (lots cliniques et commerciaux) en France aux biotechs produits, Industriels de Santé, Investisseurs : Projet Carteofis (FEFIS)

Constat : Pas de standards de qualification des produits finis de thérapie cellulaire (niveau mondial)

Constat : Pas de Bioproduction à grande échelle à façon

Chaine de valeur de l'innovation

- Recherche Académique
- Transfert technologique
- Biotech Financement Pharma
- Préclinique
- Industrialisation
- Lots Cliniques
- Etudes Cliniques
- **Production à visée commerciale**

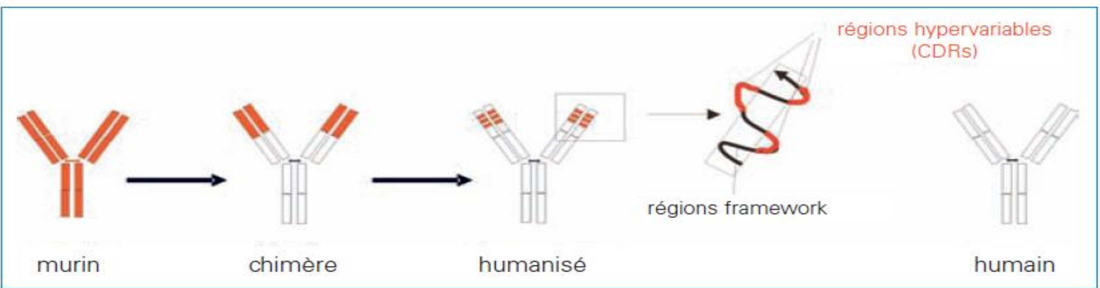
Sommaire

**** À potentiel = potentiel pour la création de nouvelles thérapies à l’horizon 2025***



Définitions 1/3

- **Adjuvant :** substance qui, administrée conjointement à un antigène, permet de renforcer, prolonger, et améliorer la réponse immunologique induite par un antigène (ex : vaccins)
- **Anticorps :** protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique. Ils sont composés de 4 chaines protéiques (2 lourdes identiques, 2 légères identiques) reliées entre elles. Ces chaines formes une structure en Y. Les parties/ fragments variables (Fv) des 4 chaines permettent à chaque anticorps d'être spécifique à une seule cible (antigène). Les fragments constants des deux chaines lourdes (région Fc) ont la capacité d'être reconnus par les effecteurs de l'immunité et d'entrainer l'activité cytotoxique
- **Anticorps bi-spécifiques :** anticorps capables de reconnaitre deux antigènes différents
- **Anticorps monoclonaux :** anticorps produits par ingénierie protéique qui ont la spécificité de tous reconnaitre le même épitope de la même cible (antigène).
- **Anticorps murins, chimériques, humanisés et humains :**



OCHSENBEIN. A.F, Forum Med Suisse, 8(8), 2008, 140-143

représentation schématique des portions humaines (blanc) et des portions murines (rouge) dans les anticorps recombinants murins, chimériques, humanisés et humains

- **Anticorps polyclonaux :** anticorps produits par ingénierie protéique qui ont la spécificité de reconnaitre chacun des épitopes différents d'une même cible (antigène)



Définitions 2/3

- **Antigène :** macromolécule (protéine, polysaccharide, lipide) reconnue par les anticorps ou les cellules du système immunitaire
- **Biosimilaires/ Biobetters :** les médicaments biosimilaires constituent une imitation tout en étant aussi efficaces que le médicament original alors que les médicaments biobetters contiennent quelques modifications moléculaires, chimiques ou autres, qui apportent une amélioration par rapport au médicament original (et ses concurrents biosimilaires) comme une meilleure efficacité et une sécurité renforcée
- **Cellules présentatrices d'antigène :** cellules (cellules dendritiques, monocytes, macrophages…) définies fonctionnellement par leurs capacités à prendre l'antigène et à le présenter aux lymphocytes sous une forme reconnaissable pour les activer
- **Cellules souches** : cellules capables de se multiplier et de se différencier en différents types cellulaires. Elles constituent une alternative aux greffes d'organes et de tissus, ou
- **Immunomodulateur :** traitement qui stimule ou freine les réactions du système immunitaire
- **Immunophénotypage :** technique de cytométrie en flux qui permet, grâce à des anticorps spécifiques, la détection de protéines à la surface des cellules (possibilité d'identifier des sous-type de cellule dans une population hétérogène de cellule).
- **Immunothérapie allergénique :** (désensibilisation) réduction de la sensibilité de l'organisme à l'allergène: en modulant progressivement la réponse immunitaire vis-à-vis de cet allergène
- **Intrabodies :** anticorps qui agissent à l'intérieur d'une cellule afin d'atteindre un cible intracellulaire
- **Lymphocytes T cytotoxiques :** lymphocytes qui détruisent les cellules infectées exprimant à leur surface les antigènes dont ils sont spécifiques.
- **Lymphocytes T régulateurs :** lymphocytes (cellules du système immunitaire) qui répriment l'activité des cellules de l'immunité.



Définitions 3/3

- **Protéines Scaffolds :** charpentes protéiques non anticorps avec des propriétés de liaison à une cible comparable à celle d’un anticorps
- **Protéomique :** science qui étudie les protéomes, c'est-à-dire l'ensemble des protéines d'une cellule, d'un organite, d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme à un moment donné et sous des conditions données.
- **Reverse Genetics :** génération de virus recombinant par des cellules animales sur la base de gènes provenant une ou plusieurs souches différentes de virus
- **Thérapie adoptive :** transfert passif d’immunité par inoculation de cellules effectrices immunitaires pour supplémenter le système immunitaire d’un patient (donneur ou autologue)
- **Transcriptome :** ensemble des ARN messagers (ARNm) (molécules servant de matrice pour la synthèse des protéines) issus de l'expression d'une partie du génome d'un type de cellule. La caractérisation et la quantification du transcriptome permettent d'identifier les gènes actifs dans un tissu donné et dans des conditions données. La transcriptomique repose sur la quantification des ARNm, pour avoir une indication relative du taux de transcription de différents gènes dans des conditions données.
- **VLP (virus like particles) :** particules virales sans génome (= pseudo-virions) obtenus par l'assemblage spontané de protéines de la capside (membrane de surface) d'un virus